EMBRIOLOGIA

Las características de un nuevo individuo vienen determinadas por genes específicos de los cromosomas que hereda del padre y de la madre. Los genes situados en un mismo cromosoma suelen heredarse juntos, por lo que se conocen como genes ligados. En las células somáticas, los cromosomas aparecen agrupados en 23 pares homólogos que forman el número diploide de 46. Existen 22 pares de cromosomas emparejados, llamados autosomas, y un par de cromosomas sexuales. Si el par sexual es XX, el individuo es genéticamente femenino; si este par es XY, el individuo es genéticamente masculin o. Uno de los cromosomas de cada par procede del gameto materno u ovocito, el otro del gameto masculino o espermatozoide. Así, cada gameto contiene un número haploide de 23 cromosomas y la fusión de los gametos durante la fecundación restablece el número diploide de 46.

SISTEMA GENITAL MASCULINO:

- Testiculo: cada testiculo contiene gran cantidad de tubulos seminiferos dentro de los cuales se generan los gametos masculinos o espermatozoides. Entre los tubulos se encuentran las celulas de leydig, productoras de testosterona, que es la hormona sexual masculina.
- Epididimo: es un tubo enrrollado que en su interior maduran los espermasa medida que avanzan por el conducto deferente.
- Conducto deferente y conducto eyaculador: son dos tubos sucesivos cortos de paredes gruesas situados entre el epididimo y la uretra.
- Uretra: es la via de salida de la orina y del semen. Consta de tres partes: prostatica membranosa y peniana.
- Glandulas accesorias: las principales son las vesiculas seminales y la prostata. Sus secreciones sumadas a los espermas forman el semen.

SISTEMA GENITAL FEMENINO:

- Ovario: el ovario genera gametos femeninos u ovulos. Ademas elabora estrogenos y progesterona, las hormonas sexuales femienimas.
- Trompa uterina o de falopio: es un tubo tendido entre el ovario y el utero. Mes tras mes la trompa recoge el ovulo liberado por el ovario (ovulacion) y lo transporta hacia el utero.
- Utero: es un organo hueco en el que desembocan las trompas de falopio. Su capa mas profunda (endometro) se renueva ciclicamente y en ella tienen lugar la implantacion y el desarrollo temprano del embrion.
- Vagina: recibe el semen.

MITOSIS:

La mitosis es el proceso mediante el cual una célula se divide y origina dos células hijas genéticamente idénticas a la célula madre. Cada célula hija recibe el complemento entero de 46 cromosomas. Antes de que una célula entre en mitosis, el ADN de todos sus cromosomas se replica. Cuando se inicia la mitosis, los cromosomas empiezan a enrollarse, contraerse y condensarse; estos acontecimientos marcan el inicio de la profase. En este momento, cada cromosoma está formado por dos su unidades paralelas, llamadas cromátidas, que están unidas por una región estrecha común a ambas llamada centrómero. A lo largo de la pro fase, los cromosomas continúan condensándose y acortándose, y se vuelven más densos. Durante la metafase, las cromátidas se disponen alineadas en el plano ecuatorial y, entonces, su estructura doble se hace claramente visible. Todas las cromátidas están ancladas por unos microtúbulos que se extienden desde el centrómero hasta el centríolo formando el huso mitótico. Pronto, el centrómero de cada cromosoma se divide, lo que marca el inicio de la anafase, y a continuación las cromátidas migran hacia polos opuestos del huso. Finalmente, durante la telofase, los cromosomas se desenrollan y se alargan, el envoltorio nuclear se restablece y el citoplasma se divide. Los cromosomas pueden estar constituidos por una cromatida hermana al salir de la mitosis en cada célula hija o dos cromatidas después de la duplicación del ADN en la fase S del ciclo celula.

Las trisomias (mosaicismo) en la mitosis se deben a la falla del complejo promotor de la anafase que inicia el proceso para la degradación de las cohesinas, (proteínas que mantienen unidas a las cromatidas hermanas), permitiendo la separación de las cromatidas para cada célula hija.

MEIOSIS:

La meiosis es un tipo especial de división celular, exclusiva de los organismos que se reproducen sexualmente. Así, mediante dos divisiones celulares consecutivas las células sexuales reducen a la mitad el número de sus cromosomas, con generación de gametos haploides. Los procesos que llevan a la producción de gametos (llamados espermatogénesis y ovogénesis) tienen lugar en las gónadas, es decir, en los testículos y los ovarios.

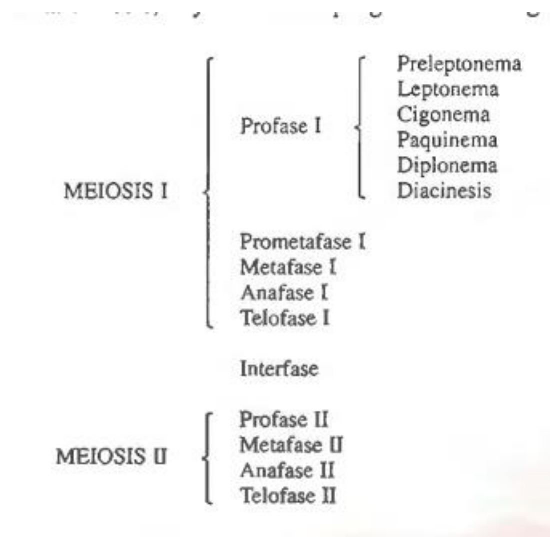
En ella se producen: 1) la reducción del número de cromosomas a la mitad; 2) la recombinación genética, es decir, el intercambio de segmentos cromosómicos, y 3) la segregación al azar de los cromosomas homólogos paternos y maternos. Muchos de los fenómenos que ocurren en la mitosis suceden también en la meiosis. Por ejemplo, la secuencia de cambios en el núcleo y en el citoplasma, los períodos de profase, prometafase, metafase, anafase y telofase, la formación del huso mitótico, la condensación de los cromosomas, la evolución de los centrómeros, etc. Existen, sin embargo, diferencias esenciales:

- La mitosis tiene lugar en las células somáticas y la meiosis en las células sexuales.
- En la mitosis cada replicación del ADN es seguida por una división celular; en consecuencia, las células hijas presentan la misma cantidad de ADN que la célula madre y un número diploide de cromosomas. En cambio, en la meiosis cada replicación del ADN es

seguida por dos divisiones celulares -la meiosis 1 y la meiosis 2-, de las cuales resultan cuatro células haploides que contienen la mitad del ADN.

- En la mitosis la síntesis del ADN se produce durante la fase S, que es seguida por la fase G2. En la meiosis, la fase S es más larga y la G2 es corta o falta.
- En la mitosis cada cromosoma evoluciona en forma independiente. En la meiosis -durante la primera de sus divisiones- los cromosomas homologos se relacionan entre sí (se aparean) e intercambian partes de sus molculas (se recombinan).
- La mitosis es corta. Mientras que la meiosis es larga (en el varon dura 24 horas y en la mujer años).

Al término de sus divisiones mitóticas, parte de los espermatogonios y de los ovogonios se diferencian, respectivamente, en espermatocitos 1 y en ovocitos 1, los cuales llevan a cabo la meiosis I. De esto nacen los espermatocitos II y los ovocitos II, quienes realizan la meiosis II. Finalmente, la segunda división meiótica culmina con la formación de las espermátides y el óvulo.



El preleptonema corresponde a la profase temprana de la meiosis I. Los cromosomas son muy delgados y dificiles de observar. Al comenzar el leptonema el núcleo aumenta de tamaño y los cromosomas se tornan visibles, además presentan una gran diferencia respecto de los cromosomas de la profase mitótica: a pesar de haberse duplicado su ADN (durante la rase S) y, por lo tanto, contener dos cromátidas cada uno, parecen ser simples en vez de dobles. Durante el cigonema, los cromosomas homólogos se alinean entre sí mediante un proceso denominado apareamiento. El apareamiento comprende la formación del complejo sinaptonemico (se encuentra entre medio de los cromosomas ''uniendolos''). La funcion de este complejo es estabilizar el apareamiento de los homologos y facilitar su recombinacion. Durante el paquinema los cromosomas se cortan y el apareamiento de los cromosomas homólogos se completa, pero lo más importante de este período es que se produce el intercambio de segmentos de ADN entre las cromátidas homólogas: recombinación genética. Durante el diplonema los cromosomas homólogos comienzan a separarse, sin embargo, la separación no es completa, ya que las cromátidas homólogas permanecen conectadas en los puntos donde ha tenido Jugar el intercambio. En la mujer el diplonema es un período extraordinariamente largo. Todos los ovocitos I arriban a esta fase del ciclo celular antes del séptimo mes de la vida intrauterina y permanecen así como mínimo hasta la pubertad. Durante la diacinesis la condensación de los cromosomas vuelve a acentuarse.

Durante la prometafase 1 la condensación de los cromosomas alcanza su grado máximo. La carioteca desaparece. Durante la metafase los bivalentes se disponen en el plano ecuatorial de la célula. Durante la anafase 1 los cinetocoros opuestos son traccionados hacia los respectivos polos, de modo que los homólogos de cada bivalente -cada uno integrado por dos cromátidas hermanas- se separan entre sí y se movilizan. Durante la telofase 1 los grupos cromosómicos haploides llegan a sus respectivos polos y en torno de ellos se construyen las envolturas nucleares.

Entre las dos divisiones meióticas existe una interfase de corta duración. La telofase 1 es seguida por la partición del citoplasma, y las dos células hijas pasan por un corto período de interfase en el que no hay replicación del ADN (no hay fase S). Por consiguiente, las células hijas derivadas de la meiosis 1 poseen un número haploide de cromosomas, cada uno de éstos compuesto por dos cromátidas hermanas. En el varón el resultado de la meiosis l es la formación de dos células hijas iguales, denominadas espermatocitos II. En cambio, en la mujer, debido a que el reparto del citoplasma del ovocito I es desigual, se forman dos células de tamaño muy diferente: el ovocito II, que es relativamente voluminoso, y el primer cuerpo polar, que es pequeño y desaparece. Estos empiezan la meiosis II.

La profase II es muy breve, aunque suficiente para permitir la reaparicion de las fibras del huso y la desaparicion de la envoltura nuclear. La metafase II lleva a los cromosomas al plano ecuatorial de las celulas. En la anafase II, debido a la tracción que las fibras del huso ejercen sobre los cinetocoros, el centrómero se divide y las cromátidas hermanas de cada cromosoma son separadas y traccionadas hacia los polos opuestos de la célula. En la telofase II cada uno de los polos de la célula recibe un juego haploide de cromátidas, que pasan a llamarse cromosomas. La formación de una nueva envoltura nuclear en torno de cada conjunto cromosómico haploide, seguida por la partición del citoplasma, pone fin a la meiosis. La meiosis genera cuatro espermatozoides a partir de cada espermatocito I, y un solo óvulo a partir de cada ovocito I.

Desde el punto de vista genético la meiosis puede considerarse un mecanismo destinado a distribuir al azar los genes paternos y maternos en los gametos, tanto por la recombinación genética como por la segregación de los cromosomas homólogos.

En el embrión humano las células germinativas primitivas aparecen en la pared del saco vitelino a los 20 días de la fecundación. De allí emigran a los esbozos gonadales, donde, en el embrión femenino, se dividen y se transforman en ovogonios. Entre el tercero y el séptimo mes de la vida prenatal los ovogonios entran en meiosis y se convierten en ovocitos I; permanecerán en el período diplonémico hasta el comienzo de la pubertad. A partir de la pubertad, en cada ciclo menstrual varios ovocitos I reanudan la meiosis l, pero ésta se completa en uno solo, que se convierte en ovocito II. Los restantes ovocitos I degeneran en el ovario.

Cuando el ovocito II se libera del ovario (ovulación) e ingresa en la trompa de Falopio, ya ha iniciado la meiosis II, pero ésta prosigue sólo si el ovocito es fecundado por un espermatozoide; más aún, la falta de fecundación hace que el ovocito II muera en pocas horas. Contrariamente, la fecundación activa en el ovocito II algunos mecanismos que impulsan la continuación de la meiosis ll, al cabo de la cual se generan el cigoto (o célula huevo) y el segundo cuerpo polar.

OVOGENESIS:

La ovogénesis es el proceso mediante el cual los ovogonios se diferencian en ovocitos maduros. Una vez que las células germinales primordiales han alcanzado la gónada de una mujer se diferencian en ovogonios. Estas células experimentan diversas divisiones mitóticas y, hacia el final del tercer mes, se disponen en grupos rodeados por una capa de células epiteliales planas. La mayoría de ovogonios continúan dividiéndose por mitosis, pero algunos de ellos detienen sus divisiones celulares en el diploteno profase de la meiosis I y forman ovocitos primarios. La fase del diploteno es una etapa de reposo durante la profase que se caracteriza por una red laxa de cromatina. Al nacimiento todos los ovocitos se encuentran detenidos en dictioteno y no completaran la primera división meiótica hasta después de la pubertad. Esta fase de reposo es inducido por el inhibidor de la maduración del ovocito (IMO), un pequeño péptido que segregan las células foliculares.

En la pubertad se establece una reserva de folículos en crecimiento que se mantiene gracias al conjunto de folículos primordiales. Cada mes maduran entre 15 y 20 folículos de este conjunto. Algunos mueren, mientras que otros acumulan líquido en un espacio llamado antro, con lo que pasan a la fase antral. Cada vez se acumula más líquido hasta que, inmediatamente antes de la ovulación, los folículos se encuentran edematosos y se denominan folículos vesiculares maduros o folículos de Graff.

Mientras el ovocito primario empieza a crecer, las células foliculares que le rodean pasan de planas a cúbicas y proliferan para generar un epitelio estratificado de células granulosas. Esta unidad se conoce como folículo primario. Las células granulosas descansan sobre una membrana basal que las separa del tejido conjuntivo circundante del ovario (células del estroma) que forma la teca folicular. Las células granulosas y el ovocito también segregan una capa de glucoproteínas en la superficie del ovocito que forma la zona pelúcida. Mientras los folículos continúan creciendo, las células de la teca folicular se estructuran en una capa interna de células secretoras (teca interna) y una cápsula fibrosa externa (teca externa).

A medida que el desarrollo continúa, aparecen espacios llenos de líquido entre las células granulosas. La coalescencia de estos espacios forma el antro y, entonces, el folículo recibe el nombre de folículo secundario (vesicular). La membrana basal se localiza entre las células de la granulosa y la teca interna, ésta impide el paso de los vasos sanguíneos hacia el folículo, es una barrera. El folículo secundario esta rodeado por la teca interna, que está formada por células que exhiben características de secreción esteroidea, con abundantes vasos sanguíneos, y por la teca externa, que se fusiona gradualmente con el tejido conjuntivo del ovario.

En cada ciclo ovárico, empiezan a desarrollarse unos cuantos folículos, pero generalmente sólo uno alcanza la madurez. Los otros degeneran y se vuelven atrésicos. Cuando el folículo secundario ha madurado, una descarga de hormona luteinizante (LH) induce la fase de crecimiento preovulatoria. Se completa la meiosis I, lo que lleva a la formación de dos células hijas de tamaño desigual, cada una con 23 cromosomas dobles. A continuación, la célula entra en la meiosis II, pero se detiene en la metafase aproximadamente 3 h antes de la ovulación. La meiosis II sólo se completa si el ovocito es fecundado; en caso contrario, la célula degenera aproximadamente 24 h después de la ovulación.

ESPERMATOGENESIS:

La espermatogénesis, que se divide en dos fases: meiosis y espermiogénesis, se inicia en la pubertad, incluye todos aquellos acontecimientos mediante los cuales los espermatogonios se transforman en espermatozoides. En el momento del nacimiento, en los cordones testiculares de un varón pueden reconocerse las células germinales rodeadas por células de sostén. Las células de sostén, que como las células foliculares derivan del epitelio celómico de la glándula, se convierten en celulas de sertoli.

Poco antes de la pubertad, los cordones espermáticos adquieren una luz y se transforman en túmulos seminíferos. Aproximadamente al mismo tiempo, las CGP originan células precursoras de espermatogonios A intervalos regulares, ya entrada la pubertad, emergen células de esta población de células madre que forman espermatogonias de tipo A, la producción de los cuales marca el inicio de la espermatogénesis. Las células de tipo A experimentan un número limitado de divisiones mitóticas y forman clones celulares. La última división celular origina espermatogonias de tipo B, que a continuación se dividen y forman espermatocitos primarios. En ese momento, los espermatocitos primarios entran en una profase larga (22 días) y seguidamente completan con rapidez la meiosis I y forman espermatocitos secundarios.

A lo largo de toda esta serie de acontecimientos, desde el momento en que las células de tipo A abandonan la población de células madre hasta que se forman las espermátidas, la citocinesis permanece incompleta, de manera que las sucesivas generaciones de células quedan unidas por puentes citoplasmáticos. Así, la prole de un único espermatogonio de tipo A forma un don de células germinales que se mantienen en contacto durante la diferenciación.

La espermatogénesis está regulada por la producción de LH por parte de la hipófisis. La LH se une a los receptores de las células de Leydig y estimula la producción de testosterona que, a su vez, se une a las células de Sertoli y estimula la espermatogénesis. La hormona

estimuladora del folículo (FSH) también es esencial, ya que al unirse a las células de Sertoli estimula la producción de líquido testicular y la síntesis de proteínas receptoras de andrógeno intracelular.

La serie de cambios que transforman las espermátidas en espermatozoides constituyen la espermiogénesis. Estos cambios consisten en 1) la formación del acrosoma, que cubre la mitad de la superficie nuclear y contiene enzimas que ayudan a penetrar el óvulo y las capas que lo rodean durante la fecundación; 2) la condensación del núcleo; 3) la form.ación del cuello, la pieza intermedia y la cola; y 4) el desprendimiento de la mayor parte del citoplasma en forma de cuerpos residuales que serán fagocitados por las células de Sertoli.

Cuando están completamente formados, los espermatozoides entran en la luz de los túbulos seminíferos. Allí, elementos contráctiles de la pared de los túbulos seminíferos los impulsan hacia el epidídimo. Al principio los espermatozoides son poco móviles, pero en el epidídimo adquieren la movilidad completa.

CICLO OVARICO:

En la pubertad, la mujer empieza a experimentar ciclos menstruales regulares. Estos ciclos sexuales están controlados por el hipotálamo. La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), producida por el hipotálamo, actúa sobre las células del lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis) que, a su vez, secreta gonadotropinas. Estas hormonas, la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH), estimulan y controlan cambios cíclicos en el ovario.

Al inicio de cada ciclo ovárico, la FSH estimula entre 15 y 20 foliculos en fase primaria (prenatal) para que crezcan (esta hormona no es necesaria para que los folículos primordiales se desarrollen en folículos primarios, pero sin ella los folículos primarios mueren y se vuelven atrésicos.) Por lo tanto, la FSH rescata entre 15 y 20 de esas células a partir de una reserva de folículos primarios en continua formación. En condiciones normales, sólo uno de estos folículos alcanzará la plena madurez, y únicamente se liberará un ovocito; los otros folículos degeneran y se vuelven atrésicos. En el siguiente ciclo, se rescata otro grupo de folículos primarios y, una vez más, sólo uno de ellos alcanza la madurez. Por consiguiente, la mayoría de folícu - los degeneran sin alcanzar nunca la plena madurez. Cuando un folículo se vuelve atrésico, el ovocito y las células foliculares que le rodean degeneran y son reemplazadas por tejido conjuntivo, de tal manera que forman un cuerpo atrésico. La FSH también estimula la maduración de las células foliculares (granulosa) que rodean el ovocito.

Las células de la teca interna producen testosterona al ser estimuladas por la LH, este andrógeno difunde a las células de la granulosa · que producen a la enzima aromatasa (por estímulo de la FSH), que aromatiza a la testosterona 17(beta) estradiol, que es la hormona que circula en la sangre de la mujer en la primera fase del ciclo sexual femenino. Debido a la producción de estos estrógenos: el endometrio uterino entra en la fase folicular; el moco cervical se adelgaza para permitir el paso del esperma; se estimula el lóbulo anterior de la hipófisis para que produzca LH. A la mitad del ciclo se produce una descarga de LH que: eleva la concentración del factor promotor de la maduración, lo que induce los ovocitos a completar la meiosis I e iniciar la meiosis II, estimula la producción de progesterona por parte de las células del estroma foliculares (luteinización), y provoca la ruptura del folículo y la ovulación.

Durante los días inmediatamente anteriores a la ovulación, bajo la influencia de la LH y la FSH, el folículo secundario crece con rapidez para convertirse en un folículo vesicular maduro (de Graaf). Coincidiendo con el desarrollo final del folículo secundario, un aumento brusco de la concentración de LH induce el ovocito primario a completar la meiosis I y hace que el folículo entre en la fase preovulatoria. Asimismo, se inicia la meiosis II, pero el ovocito se detiene en la metafase aproximadamente 3 h antes de la ovulación. La elevada concentración de LH incrementa la actividad de la colagenasa, que digiere las fibras de colágeno que rodean el folículo. En respuesta a la descarga de LH, los niveles de prostaglandinas también aumentan y provocan contracciones musculares locales en la pared del ovario. Estas contracciones empujan al ovocito a que ovule y flote fuera del ovario.

Después de la ovulación, las células granulosas que quedan en la pared del folículo roto y las células de la teca interna son vascularizadas por los vasos de su alrededor. Bajo la influencia de la LH, estas células producen un pigmento amarillo y se convierten en células amarillas o lúteas que forman el cuerpo lúteo y secretan estrógenos y progesterona. Esta última, junto con parte del estrógeno, hace que la mucosa uterina entre en la fase progestacional o secretora y se prepare para la implantación del embrión.

Poco antes de la ovulación, las fimbrias de la trompa de Falopio barren la superficie del ovario y dicha trompa empieza a contraerse rítmicamente. Se cree que el ovo cito, rodeado de algunas células granulosas, cae dentro de la trompa gracias a los movimientos de barrido de las fimbrias y al movimiento de los cilios del revestimiento epitelial. U na vez que están dentro de la trompa, las células del cúmulo retiran sus prolongaciones citoplasmáticas de la zona pelúcida y pierden el contacto con el ovo cito. En la trompa de Falopio, el ovocito es impulsado por las contracciones musculares peristálticas de la misma y por los movimientos de los cilios de la mucosa uterina.

Si la fecundación no tiene lugar, el cuerpo lúteo alcanza su desarrollo máximo aproximadamente 9 días después de la ovulación. Se reconoce facilmente como una proyección amarillenta en la superficie del ovario. Más tarde, el cuerpo lúteo se contrae debido a la degeneración de las células amarillas (luteólisis) y forma una masa de tejido fibroso cicatrizante llamada cuerpo albicans. Al mismo tiempo, la producción de progesterona disminuye y precipita el sangrado menstrual. Si el ovocito es fecundado, la gonadotropina coriónica humana (GCh), una hormona secretada por los sincitiotrofoblastos del embrión en desarrollo, evita la degeneración del cuerpo lúteo.

Al término del tercer mes, el tamaño de esta estructura equivale a un tercio o una mitad del tamaño del ovario. Las células amarillas continúan secretando progesterona hasta el final del cuarto mes; a partir de entonces, se retiran lentamente a medida que la cantidad de progesterona secretada por el componente trofoblástico de la placenta es la adecuada para el mantenimiento del embarazo. La eliminación del cuerpo lúteo del embarazo antes del cuarto mes suele provocar el aborto.

CICLO ENDOMETRIAL:

Comprende de tres periodos:

- Menstruacion: el primer dia de la menstruacion coincide con el primer dia del ciclo endometrial. La capa funcional del endometrio se desprende y provoca una hemorragia.
- Fase proliferativa: esta fase es mantenida por los estrogenos ovaricos. Se inicia al concluir la menstruacion y finaliza el dia 14 del ciclo, cuando se produce la ovulacion.
- Fase secretora: esta fase es sustentada por la progesterona ovarica y se extiende desde la ovulacion hasta la proxima menstruacion. La capa funcional del endometrio se engruesa debido a que sus glandulas producen abundantes secreciones y su tejido intersticial se edematiza. Si el ovulo es fecundado, el embrion comienza a implantarse en esta etapa del ciclo. Precisamente, las secreciones y el edema son adaptaciones den endometrio para acoger y nutrir el embrion durante los primeros dias del desarrollo.
- Fase isquemica: si el ovulo no es fecundado, el cuerpo amarillo deja de secretar progesterona y la capa funcional del endometrio se contrae y palidece. Al dia siguiente se desprende, de modo que comienza una nueva menstruacion y con ella otro ciclo endometrial. En cambio, si el ovulo es fecundado, la secrecion de progesterona continua y el endometrio se mantiene hasta la fecha del parto.

FECUNDACION:

La fecundación, el proceso mediante el cual los gametos femenino y masculino se fusionan, tiene lugar en la región ampollar de la trompa de Falopio, que es la parte más ancha de la trompa, cercana al ovario. Los espermatozoides pueden mantenerse viables en el tracto reproductor de la mujer durante varios días. Sólo el 1% de los espermatozoides depositados en la vagina entran en el cuello del útero, donde sobreviven unas cuantas horas. Los espermatozoides se desplazan desde el cuello del útero hasta la trompa de Falopio gracias a su propia propulsión y a las contracciones musculares del útero y la citada trompa.

Una vez en el istmo, los espermatozoides pierden movilidad y dejan de migrar. En el momento de la ovulación, los espermatozoides recuperan la movilidad. Los espermatozoides no son capaces de fecundar el ovocito inmediatamente después de llegar al aparato genital femenino; para adquirir esa capacidad, primero tienen que experimentar un proceso de capacitación (1) y reacción acrosómica (2).

La capacitación es un período de acondicionamiento dentro del tracto reproductor de la hembra. La mayor parte de este acondicionamiento, que tiene lugar en la trompa de Falopio, consiste en interacciones epiteliales entre los espermatozoides y la superftcie mucosa de la trompa. Durante este período, la capa de glucoproteínas y las proteínas seminales se eliminan de la membrana plasmática que recubre la región acrosómica de los espermatozoides. Sólo los espermatozoides capacitados pueden atravesar las células de la corona y experimentar la reacción acrosómica. La reacción acrosómica, que tiene lugar después de la unión a la zona pelúcida, está inducida por proteínas de zona. La reacción culmina con la liberación de las enzimas necesarias para penetrar la zona pelúcida, incluidas sustancias del tipo de la acrosina y la tripsina.

El ovoito II es una celula muy grande, posee numerosas vellosidades y su membrana plasmatica esta rodeada por la membrana pelucida y las celulas foliculares de la corona radiada. La membrana pelucida contiene varias glicoproteinas, en particular las llamadas ZP2 y ZP3. Una vez que los espermatozoides capacitados establecen contacto con las envolturas, deben atravesarlas a fin de llegar hasta la membrana plasmatica del ovocito. Para ello se valen de los movimientos de hiperactivaion y de varias enzimas hidroliticas como la hialuronidasa y la acrosina (las cuales estan en el acrosoma). Este ultimo es un saco aplanado que a manera de casquete envuelve los dos tercios anteriores de la cabeza del esperma.

La fecundacion se inicia cuando no mas de cien estermatozoide completamente diferenciados establece contacto con las celulas foliculares que envuelven al ovocito II. Las etapas de la fecundacion son:

- Penetracion de la corona radiada: una vez que toma contacto con la corona radiada, cada espermatozoide (con su acrosoma intacto) trata de alcanzar la membrana pelucida avanzando entre las celulas foliculares. Para ello, con la ayuda de pequeñas cantidades de hialuronidasa que lleva en su membrana plasmatica constriye una especie de puente en el acido hialuronico que une las celulas foliculares. El espermatozoide avanza impulsado por la fuerza mecanica derivada de los movimientos de hiperactivacion. Esto sirve como filtro para que lleguen a la membrana pelucida solo los mas aptos.
- Reactivacion acrosomica: se desencadena cuando el espermatozoide se pone en contacto con la membrana pelucida. Esto hace aparecer multiples areas de fusion entre la membrana plasmatica del espermatozoide y la membrana externa del acrosoma, tras lo cual se forman poros por los que se escapan las enzimas acrosomicas. Debido a que este proceso lleva a la desaparicion de ambas membranas, la membrana interna del acrosoma se convierte en la nueva membrana plasmatica de la region frontal del espermatozoide. Cabe agregar que la reaccion acrosomica se produce despues que un receptor especifico de la membrana plasmatica del espermatozoide interactua con la glicoproteina ZP3 de la membrana pelucida. La reaccion acrosomica hace posible el desprendimiento de la corona radiada, el avance del espermatozoide a travez de la membrana pelucida y la fusion entre si de las membranas plasmaticas de los gametos.
- Denudacion: consiste en el desprendimiento de la corona radiada, cuyas celulas foliculares se separan y se dispersan por la accion de la hialuronidasa que sale de los acrosomas, pues esta enzima hidroliza el acido hialuronico que las mantiene unidas.
- Penetracion de al membrana pelucida: cuando la membrana plasmatica y la acrosomica externa desaparecen de la region frontal del esperma, la membrana acrosomica interna queda expuesta en la superficie. Esta membrana posee un receptor que interactua con la ZP2 de la membrana pelucida y la interaccion entre ambos crea las condiciones para que el esperma pueda atravesar la membrana pelucida en busca de la membrana plasmatica del ovocito II. Lo hace con la ayuda de la acrosina, una enzima acrosomica que hidroliza localmente la membrana pelucida y fabrica en ella un tunel por donde avanza el esperma. Igual que en la penetracion de la corona

radiada, el esperma avanza gracias a la fuerza mecanica generada por los movimientos de hiperactivacion. La acrosina forma un tunel debido a que hidroliza diminutas porciones de la membrana pelucida a medida que avanza el esperma. Esta hidrolisis controlada se debe a que la enzima se libera como proacrosina, que es un precursor que se activa cuando el receptor de la membrana acrosomica interna interactua con la ZP2 que va encontrando a su paso. Asi, el espermatozoide avanza por el tunes que l mismo fue crendo.

- Reconocimiento y adhesion: la membrana pelucida es atravesada por muchos espermatozoides, solo uno establece intimo contacto con el ovocito II, al cabo de lo cual, terminan los movimientos de hiperactivacion. Luego, un sector de la membrana plasmatica del esperma se adhiere firmemente con la membrana plasmatica del ovocito II. Para ello, antes los gametos deben reconocerse, lo cual depende de la presencia en la membrana plasmatica de una proteina llamada izumo, que interactua con otra complementaria existente de la membrana del ovocito II, denominada juno.
- Fusion: producido el reconocimiento, las membranas adheridas se fusionan, por lo que entre los citoplasmas de los gametos se establece la continuidad que permite la incorporacion del contenido del espermatozoide en el interior del ovocito II. Por parte del esperma, la membrana plasmatica que se fusiona corresponde a la region ecuatorial de la cabeza. Por parte del ovocito, interviene cualquier zona de su extensa superficie, excepto la aledaña al nucleo. Una vez establecida la continuidad entre ambos citoplasmas ingresan en el ovocito la parte posterior de la abeza, todo el cuerpo y toda al cola del esperma. La fusion de las membranas plasmaticas de los gametos depende de ciertas proteinas fusogenas presentes en sus bicapas lipidicas.
- Bloqueo de la polispermia: el ovocito es fecundado por un solo esperma, pero con el fin de neutralizar la entrada de nuevos espermas y evitar la polispermia, apenas se fusionan las membranas de ambos gametos se desencadenan los siguientes cambios en el ovocito:
  - Se produce la reaccion cortical, que consiste en la exositosis de las enzimas hidroliticas contenidas en las vesiculas de serecion que el ovocito posee por debajo de su membrana plasmatica. Entre las enzimas expulsadas se encuentra una proteada que moifica a la ZP3 e hidroliza a la ZP2, lo cual altera la estructura molecular de la membrana pelucida y provoca la inmovilizacion y la expulsion de los espermas atrapados en ella.
  - La salida de las enzimas de los granulos corticales se produce porque aumenta la concentraciond e calcio en el citosol.
  - Otro impedimento reside en la membrana plasmatica del cigoto, que pierde la capasidad de fusionarse con toros espermas que se le acerquen.
- Reasuncion de la segunda division meiotica por parte del ovocito II: mientras se produce el bloque de la polispermia, el ovocito II reanuda su segunda division meiotica, la cual genera dos celulas haploides: el ovulo (cigoto) y el polocito II.
- Formacion de los pronucleo masculinos y femeninos: en el cigoto, los nucleos haploides del esperma y del ovulo se llaman pronucleos masc y fem respectivamente. Ambos pronucleos se tornan esfericos y se dirigen a la region central del cigoto, donde sus cromosomaa se desenrolla y sus ADN se duplican.
- Singamia y anfimixis: en el centro del cigoto, los pronucleos se colocan uno muy cerca del otro y pierden sus cariotecas. Ya duplicados, los cromosomas se vuelven a condensar y se ubican en la zona ecuatorial de la celula (como en la metafase mitotica comun). Las fibras del huso mitotico parten de los centrosomas que se forman en los polos de la celula. Los dos pares de centriolos presentes en el cigoto derivan del centriolo aportado por el esperma, para lo cual debio duplicarse y los dos descendientes debieron volver a hacerlo. La anfimixis representa el fin de la fecundacion. Con ella comienza la primera division mitotica de la segmentacion del cigoto.

Los principales resultados de la fecundación son los siguientes:

- Restablecimiento del número diploide de cromosomas, una mitad procedente del padre y la otra de la madre. Por esto, el cigoto contiene una combinación nueva de cromosomas distinta de la de ambos progenitores.
- Determinación del sexo del nuevo individuo. El espermatozoide portador de un cromosoma X genera un embrión femenino (XX), mientras que el espermatozoide portador de un cromosoma Y genera un embrión masculino (XY). Por consiguiente, el sexo cromosómico del embrión se determina en el momento de la fecundación.
- Inicio de la segmentación. Si no tiene lugar la fecundación, el ovocito generalmente degenera 24 h después de la ovulación. Por consiguiente, si esto salio bien se inician las divisiones mitoticas

Se redistribuye el material citoplasmatico. Los organoides y las sustancias nutritivas se distribuyen por todo el citoplasmadel cigoto.

Se forma una celula completa. El ovocito aporta todo el citoplasma del cigoto, repleto de organoides y de sustancias nutritivas. En cambio el esperma cede el centriolo.

ETAPAS DEL DESARROLLO:

El desarrollo embrionario es un proceso continuo basado en una serie de episodios sucesivos parcialmente superpuestos. Cada etapa esta condicionada por la anterior y condiciona a las futuras. Se lo diide en tres periodos.

Periodo preembrionario: el desarrollo embrionario comienza con la fecundacion que da lugar a un embrion unicelular denominado cigoto. Luego se suceden las etapas segmentacion, cavitacion y gastrulacion, las cuales se producen en el transcurso de la primera, segunda y tercera semana. Durante la primer semana, el embrion se encuentra en una estructura llamada macizo celular interno; durante la segunda forma parte de un disco bilaminar y durante la tercera consiste en un disco trilaminar cuyas hojas son el ectodermo, mesodermo y endodermo. El embrion se traslada desde el lugar en donde se produce la fecundacion hasta el utero y se implanta en el endometrio. La implantacion se inicia cuando comienza la segunda semana y termina cuando finaliza la tercera.

Periodo embrionario: se extiende desde la cuarta semana hasta la octava. Su comienzo es critico poque el disco embrionario trilaminar se transforma en un cuerpo cilindrico merced al plegamiento. Ademas porque se producen numerosas diferenciaciones tisulares aparecen los

esbozos de la mayor parte de los oranos y se gesta la forma definitiva del embrion. Entre los dias 20 y 30 se habla de periodo somatico porque en su transcurso el dorso del embrion muestra los relieves de una sucesión de masas mesodermicas pequeñas llamadas somitas.

Periodo fetal: comienza en la novena semana de desarrollo y culmina con el nacimiento. En su transcurso prevalece el crrecimieno corporal sobre las diferenciaciones tisulares. Estos dos procesos continuan despues del nacimiento.

PRIMERA Y SEGUNDA SEMANA DEL DESARROLLO. SEGMENTACIÓN. IMPLANTACIÓN.

La fecundación libera al óvulo en el aparato reproductor femenino. Inmediatamente despues de esto el cigoto experimenta la segmentacion que dura varios dias. A lo largo de este tiempo, el embrión, todavía rodeado por la zona pelúcida, es transportado por la trompa de Falopio y llega al útero. Unos 6 días después se desprende de su zona pelúcida y se adhiere al revestimiento uterino. La segmentación de los mamíferos es un proceso prolongado que suele coincidir con el tiempo requerido para el transporte del embrión recién formado desde el lugar de la fecundación en la trompa de Falopio hasta el de la implantación en el útero

PRIMER SEMANA

MORFOLOGIA DE LA SEGMENTACION

El embrion de 7 dias recibe el nombre de blastocito tiene la forma de una esfera hueca. Sus celulas se denominan blastomeras y su cavidad esta ocupada por un liquido incoloro llamado blastocele. La pared de esta esfera esta formada por una capa continua de blastomeras aplanadas llamada trofoblasto y en uno de los polos del blastocito se distingue un conglomerado de blastomeras poliedricas que lleva el nombre de macizo celular interno. Las celulas aplanadas del trofoblasto se divide con rapidez y son las que van a dar origen al tejido que implanta al embrion en el endometrio por lo que constituye el primer rudimento de la placenta.

En cambio las celulas del macizo celular interno se dividen lentamente y las contiguas al blastocele forman un epitelio simple llamado hipoblasto. El macizo celular interno da origen al cuerpo del embrio y a los anexos extraembrionarios.

Se dice que a los 7 dias de fecundacion el blastocisto se encuentra en la cavidad uterina y toma contacto con el endometrio el cual se halla en plena fase secretora. El blastocito se origina de tal modo que las blastomeras trofoblasticas contiguas al macizo celular interno son las unicas que toman contacto con el endometrio. Esta zona del blastocito se denomina polo embrionario y el opuesto, polo vegetativo.

Para que el embrion unicelular se transforme en blastocito comienza lo que se denomina segmentacion que consiste en una sucesión de mitosis mediante las cuales se originan las blastomeras. Finalmente el blastocisto se forma al cabo de la diferenciacion y la redistribucion espacial de las blastomeras.

Debe recordarse que la fecundacion termina con la anfimixis, que es la metafase de la primera mitosis de al segmentacion. Despues de la separacion de los cromosomas (anafase) en uno de los meridianos del cigoto aparece una constriccion que lo diide, de modo que se forman dos celulas hijas de igual tamaño, ambas diploides. A continuacion ambas celulas hijas se dividen y las 4 blastomeras que resultan tienen forma alargada. Esto sucede mediante el segundo dia de desarrollo en la trompa de falopio donde aun se halla el embrion que se desplaza al utero. La tercera division de segmentacion tiene lugar a los dos dias y medio de la fecundacion y da como resultado la aparicion de 8 blastomeras (4 por encima y 4 por debajo del plano ecuatorial). El embrion continua en la trompa de falopio y se acerca a la union uterotubaria. La cuarta division se produce durante el cuarto dia de desarrollo y da lugar a un embrion de 12 a 16 celulas. Este llega a la cavidad uterina y se denomina morula. A partir de la quinta division de segmentacion el sinccronismo mitotico se rompe, de modo que el numero de celulas deja de incrementarse en forma geometrica. Ello se debe a que ya existen dos tipos de blastomeras, las que se dividen lento: futuro macizo celular interno y las que lo hacen con rapidez: futuro trofoblasto.

Durante los dias quinto y sexto, la morula posee un numero mayor de celulas. Entre ellas aparece un liquido incoloro que empuja a las blastomeras que se dividen con rapidez hasta la periferia, es decir, hacia le membrana pelucida. Estas celulas dan origen al trofoblasto y la caidad que resulta recibe el nombre de blastocele. Por su lado, las blastomeras que se dividen lentamente se agrupan en uno de los polos de la esfera hueca (futuro polo embrionario) y forman el macizo celular interno. Finalmente, estas celulas generan el hipoblasto, compuesto pro una sola capa de celulas.

De inmediato el blastocito pierde la membrana pelucida, orienta su polo embrionario hacia el endometrio y comienza a implantarse.

Las células de la masa interna darán origen al cuerpo mismo del embrión y además a varias estructuras extraembrionarias, mientras que las células del trofoblasto sólo formarán estructuras extraembrionarias, incluidas las capas más externas de la placenta.

Al principio del estadio de ocho células, los embriones entran en una fase llamada de compactación, en cuyo desarrollo las blastómeras más externas se adhieren íntimamente entre sí mediante uniones en hendidura o nexo y uniones estrechas, perdiendo su identidad individual cuando se las observa desde la superficie. La compactación está mediada por la concentración de moléculas de adhesión celular activadas por el calcio (Ca^{++}), como la E-cadherina. La actividad de un sistema de transporte de sodio (Na^+) permite que el Na^+ y el agua (H_2O) atraviesen las

blastómeras externas que constituyen una especie de epitelio y se acumulen en los espacios que dejan las blastómeras internas. Este proceso, que tiene lugar unos 4 días después de la fecundación, se llama cavitación, y el espacio lleno de líquido recibe el nombre de blastocele (cavidad blastocística). En esta fase, el embrión en conjunto se denomina blastocisto. Una célula que no tiene contacto con la superficie no se desarrolla como trofoblasto, sino que formará parte de la masa celular interna. Celulas de un tipo pueden transformarse en células del otro tipo. Así, si trasplantamos células de la masa celular interna de un embrión a la superficie externa de otro embrión pueden producir trofoblasto, del mismo modo que células externas trasplantadas al interior pueden producir masa celular interna.

MECANISMOS DE TRANSPORTE POR LA TROMPA UTERINA

Al comienzo de la segmentación, el cigoto todavía está rodeado por la zona pelúcida y las células de la corona radiada. Esta última se pierde 2 días después de empezar dicho proceso. Sin embargo, la zona pelúcida se mantiene intacta hasta que el embrión alcanza el útero. El embrión permanece en la parte ampular de la trompa de Falopio unos 3 días. Después atraviesa su porción ístmica en tan sólo 8 horas. Bajo la influencia de la progesterona, la unión uterotubárica se relaja, lo que le permite entrar en la cavidad uterina. Dos días más tarde (6-8 días después de la fecundación) el embrión se implanta en la porción media de la pared posterior del útero.

Desde la ovulación hasta la entrada en la cavidad uterina, el óvulo y el embrión están rodeados por la zona pelúcida. Después de que éste alcanza la cavidad uterina, se desprende de la zona pelúcida para preparar la implantación. Todo ello se acompaña de un proceso denominado eclosión del blastocisto. En el útero, las proyecciones trofoectodérmicas establecen contacto con las células epiteliales del endometrio y comienza el proceso de implantación. La actividad enzimática alrededor de todo el trofoblasto pronto comienza a disolver el resto de la zona pelúcida

CONTROL MOLECULAR, GENÉTICO Y DEL DESARROLLO DE LA SEGMENTACIÓN

Los ovocitos y los espermatozoides maduros son inactivos desde el punto de vista transcripcional, fundamentalmente porque su ADN está fuertemente metilado. Metilación que ocurre en dinucleótidos CpG normalmente inactivados por genes asociados. Semejante inactivación es, a menudo, denominada regulación epigenética, ya que no es suficiente para alterar la secuencia fundamental del ADN. La metilación puede ser inactivada por genes informacionales o por sus reguladores.

A lo largo de la vida de un individuo ocurren ciclos pronunciados de metilaciones y desmetilaciones. En las 4 horas posteriores a la fecundación el genoma paterno sufre una rápida y masiva desmetilación. La desmetilación del genoma materno ocurre más gradualmente hasta el inicio de la mórula, estadio en el que todo el ADN está desmetilado al máximo. La remetilación sigue en la masa celular interna hasta el estadio de blastocisto tardío, en el que retorna a sus niveles más altos.

La remetilación ocurre durante la gametogénesis tardía e imprime características maternas o paternas en los gametos, teniendo en algún caso profundos efectos sobre los genes de los embriones derivados de esos gametos. El control epigenético no está confinado a los patrones de metilación. Desde muy temprano, en el cigoto se producen diferentes patrones de histonas en asociación con la cromatina, como consecuencia de las pronunciadas diferencias en la expresión génica entre los pronúcleos masculino y femenino.

En el primer par de días después de la fecundación, la actividad transcripcional del embrión en proceso de segmentación es muy baja. El factor limitante de la eficiencia traslacional puede ser el escaso número de ribosomas encontrados en el ovocito. Durante la segmentación, los productos derivados de los cromosomas maternos y paternos participan activamente en los procesos que dirigen el desarrollo.

IMPRONTA PARENTAL E INACTIVACION DEL CROMOSOMA X

La expresión de ciertos genes derivados del óvulo difiere de la de los mismos genes cuando derivan del espermatozoide. Estos efectos, denominados impronta parental, se manifiestan de diversas formas. Si un pronúcleo masculino o femenino se elimina y se cambia por otro masculino o femenino correspondiente, el desarrollo es normal. Si se retira un pronúcleo masculino y se reemplaza por otro femenino (con lo que se obtiene un cigoto con dos pronúcleos femeninos), el embrión en sí mismo se desarrolla con bastante normalidad, pero la placenta y el saco vitelino lo hacen de forma deficiente. Por el contrario, un cigoto con dos pronúcleos masculinos origina un embrión con problemas graves de crecimiento, mientras que la placenta y el saco vitelino son casi normales.

La impronta parental ocurre durante la gametogénesis. La metilación del ADN, efectuada a través de centros de impronta específicos, es uno de los principales medios de la impronta y propicia una expresión diferencial de los alelos paternos y maternos de los genes que reciben la impronta. Estos genes que reciben la impronta tienen silenciada la transcripción, operan en este período y, posiblemente, en la edad adulta, pero una impronta determinada no se transmite a la descendencia de un individuo. En su lugar, se borra la impronta parental de los genes y se establecen otras nuevas en los óvulos y los espermatozoides durante la gametogénesis. No todos los genes tienen impronta parental, aunque las estimaciones actuales sugieren que más de 2.100 genes humanos están afectados por la misma.

Otro ejemplo de desigualdad en la expresión genética durante las etapas iniciales del desarrollo embrionario es el patrón de inactivación del cromosoma X en los embriones femeninos. Es bien conocido por estudios citogenéticos que uno de los dos cromosomas X está inactivado en las células femeninas. Éste es el origen de la cromatina sexual, o corpúsculo de Barr, que puede observarse en estas células pero no en las de los varones sanos. El objetivo de la inactivación del cromosoma X es la compensación de la dosis o impedir que las células tengan un exceso de productos génicos del cromosoma X.

La inactivación del cromosoma X se inicia en el centro de inactivación de X. El XIST, uno de los genes del centro de inactivación, produce una gran cantidad de ARN sin capacidad para codificar proteínas. El ARN de XIST permanece en el núcleo y cubre al cromosoma X inactivo por

completo, con lo que no permite ninguna transcripción posterior de éste. En el cromosoma X inactivado, el gen XIST se desmetila y se expresa, mientras que en el X activo está metilado y silente.

CONSECUENCIAS DE LA SEGMENTACION DEL CIGOTO

El cigoto no posee la relacion nucleocitoplasma que caracteriza a las celulas en general debido a que su citoplasma es enormemente grande. Durante la segmentacion, las mitosis se suceden ininterrumpidamente y las interfases son muy breves, de modo que las celulas hijas no tienen tiempo para producir material citoplasmatico nuevo. Como consecuencia, despues de cada division se reduce el citoplasma de las celulas hijas y se restablece progresivamente la relacion nucleocitoplasma que poseen las celulas somaticas comunes. Cuando constituye la segmentacion, el blastocito tiene el tamaño original del cigoto y sigue rodeado pro la membrana pelucida, que tampoco crecio.

NUTRICION DEL EMBRION

Las blastomeras se nutren con sustancias secretadas por la trompa de falopio y por las glandulas uterinas, las cuales se encuentran en plena fase secretoria. Las secreciones rodean el blastocito y forman un magma mucoso cuyos productos llegan a las celulas embrionarias.

PATOLOGIA

Abortos tempranos: si las secreciones que nutren el blastocito poseen sustancias nocivas (por ejemplo medicamentos) estos pueden afectar al embrion y desencadenar un aborto temprano. Recordemos que la madre todavia ignora el embarazo. El blastocito es muy fragil y sencible a las agresiones. Si estas son leves y el daño que provocan es parcial, la alteracion se repara debido a que las celulas embrionarias no afectadas se multiplican y reemplazan a las dañadas. Esto es posible porque en las etapas mas tempranas del desarrollo la potencialidad evolutiva es alta aunque decrece a medida que aumenta la edad del embrion.

SEGUNDA SEMANA

IMPLANTACIÓN EN EL REVESTIMIENTO UTERINO

Aproximadamente 6 o 7 días después de la fecundación, el embrión comienza a adherirse con firmeza al revestimiento epitelial del endometrio. Poco después se sumerge en el estroma endometrial, y su punto inicial de penetración en esta zona se cierra por el epitelio, de modo similar a la cicatrización de una herida cutánea. La implantación satisfactoria requiere un alto grado de preparación y coordinación por parte del embrión y del endometrio. La compleja preparación hormonal del endometrio que comenzó al final del período menstrual anterior siempre va encaminada a proporcionar un ambiente celular y nutricional adecuado a la llegada del embrión. Incluso antes del contacto real entre el embrión y el endometrio, el epitelio uterino segrega ciertas citocinas y quimiocinas en el fluido uterino, que facilitan el proceso de implantación. Al mismo tiempo, en la superficie del trofoblasto aparecen receptores para las citocinas. La disolución de la zona pelúcida indica que el embrión está listo para comenzar la implantación.

La primera etapa de la implantación consiste en la adhesión al epitelio endometrial de un blastocisto con un gran tamaño. Las superficies apicales de las células epiteliales del endometrio expresan, por la acción hormonal, varias moléculas de adhesión (p. ej., las integrinas) que permiten el proceso de implantación. Por su parte, antes de la implantación las células trofoblásticas del blastocisto también expresan moléculas de adhesión en sus superficies. El blastocisto se fija al epitelio endometrial a través de ligandos que actúan como puentes.

El embrion es una hoja epitelial de celulas cubicas llamadas epiblasto. Tiene forma discoidal y a partir de ella se generan todos los componentes del cuerpo del nuevo individuo. Por debajo del epiblasto se encuentra el hipoblasto que es otra hoja epitelial con forma de disco pero de celulas planas. Las suma de ambas hojas epiteliales (la dorsal y le ventral) componen el disco bilaminar. El epiblasto es la hoja dorsal y el hipoblasto es la hoja ventral. En el epiblasto se ha formado un canal longitudinal llamado linea primitiva. El disco bilaminar se localiza entre dos cavidades semiesfericas, la cavidad amniotica y el saco vitelino. La primera se encuentra por enciam del epiblasto y la segunda por debajo del hipoblasto. La pared de la cavidad amniotica esta compuesta por un epitelio plano simple llamado amniosmientras que la pared del saco vitelino es una expansion del hipoblasto.

SACO CORIONICO

Esta inmerso en el endometrio. Constituye la esfera de mayor tamaño y posee una cavidad llamada celoma extraembrionario en reemplazo del blastocele. El celoma extraembrionario esta delimitado por el mesodermo extraembrionario, un tejido que se divide en 2 sectores: el mesodermo esplacnico (que cubre a la pared del saco vitelino) y el mesodermo somatico (que cubre al amnios y a la pared del saco corionico).

La pared del saco corionico se llama corion y esta compuesta por tres capas concentricas: el mesodermo extraembrionario somatico; el citotrofoblasto que consiste en un epitelio cubico simple cuyas celulas se multiplican continuamente; y el sinciciotrofoblasto que forma la capa mas externa de la pared y consiste en una gruesa masa citoplasmatica multincleada sin limites intercelulares. En el espesor del sinciciotrofoblasto existen una serie de espacios interconectados llenos de sangre llamados red lacunar por donde circula sangre materna que llegan por arteriolas y venulas del endometrio.

El tallo que sostiene la esfera de menor tamaño se llama pediculo de fijacion. Va desde el amnios hasta la pared del saco corionico y esta formado por mesodermo extraembrionario somatico.

Hay algo importa que ocurre en este momento y se llama reaccion decidual: el endometrio vecino al saco corionico posee celulas ricas en lipidos y glucogeno, glandulas tortuosas llenas de secreciones, un estroma edematizado y una gran cantidad de vasos sanguineos los cuales drenan la sangre que circula por la red lacunar. El endometrio modificado pro la presencia del embrion se llama decidua (parte de lo que futuramente formara la porcion materna de la placenta).

La circulacion sanguinea de la red lacunar se denomina circulacion uteroplacentaria primitiva. La red lacunar se forma y la sangre materna ingresa en ella debido a que el sinciciotrofoblasto invade el endometrio y fagocita las paredes de las arteriolas y de las venulas. Dado que tambien fagocita las glandulas endometriales, las secreciones de estas ingresan en la red lacunar y se suman a la sangre materna.

La estructura de la pared del saco corionico presenta tambien vellocidades primarias, que son porciones del citotrofoblasto que brotan como cordones hacia el sinciciotrofoblasto. El desarrollo del sinciciotrofoblasto y de las vellocidades primarias es mas rapido en el sector de la pared del saco corionico que invade al endometrio (en el antiguo polo embrionario del blastocito) que en otros sectores.

CAMBIOS QUE SUCEDEN ENTRE LOS DIAS 7 Y 14

La implantacion puede ocurrir en cualquier sector de la mucosa endometrial, aunque habitualmente lo haga en el terio superior de la parte dorsal del utero. Las celulas del trofoblasto que cubren el macizo celular interno (polo embrionario) se adhieren al epitelio de la mucosa uterina. A medida que pasa el tiempo penetran. La proliferacion del trofoblasto coincide con su diferenciacion en citotrofoblasto y sinciciotrofoblasto. La penetracion que hace el blastocito esta a cargo del sinciciotrofoblasto que fagocita el tejido endometrial. Hay una colaboracion reciproca tambien por parte del endometrio por lo de las secreciones que mencionamos antes.

Mientras tanto dentro del blastocito las celulas del hipoblasto proliferan y se expanden sobre el citotrofoblasto. Generan un epitelio plano simple llamado membrana de heuser que forma la pared de una nueva cavidad, el saco vitelino primitivo. En consecuencia, el blastocele es reemplazado por este saco, cuyo techo corresponde al hipoblasto del macizo celular interno.

Ademas las celulas del macizo celular interno ubicadas en el dorso del hipoblasto originan una nueva hoja epitelial llamada epiblasto, por lo que se forma un disco bilaminar.

Debido a que en las restantes celulas del macizo celular interno se separan del epiblasto merced a la cavitacion, entre ambos tejidos aparece una pequeña hendidura, el primer rudimento de la cavidad amniotica. Su piso es el epiblastodel disco embrionario, lo mismo que el resto de su pared, pues termina por estar compuesta por un epitelio plano simple suministrado por el pripio epiblasto. A los 11 dias entre la pared del saco vitelino primitivo (membrana de hauser) y el citotrofoblasto aparece un tejido conectivo laxo llamado mesodermo extraembrionario. Esto se forma a partir de la membrana de heuser y se amplia a medida que reduce el tamaño del saco vitelino primitivo. Ademas se intercala entre el amnios y el citotrofoblasto.

Rodeado por el mesodermo extraembrionario, el conjunto integrado por la cavidad amniotica y por el saco vitelino primitivo comienza a adquirir la forma de una esfera.

El sinciciotrofoblasto continua fagocitando la mucosa endometrial. Ademas, en su espesor comienzan a aparecer pequeñas cavidades llenas de secreciones y de sangre materna, proveniente de las glandulas endometriales y de los vasos sanguineos fagocitados. La red lacunar se establece apenas estas cavidades se interconectan y comienza la circulacion sanguinea uteroplacentaria primitiva. Todo el embrion en este momento se ha introducido en el endometrio.

Entre los dias 12 y 14 del desarrollo se producen los siguientes cambios:

- El endometrio sigue siendo invadido por el sinciciotrofoblasto y la red lacunar se expande.
- Del citotrofoblasto brotan cordones celulares que crecen hasta el sinciciotrofoblasto, lo que origina las vellocidades primarias.
- La cavidad amniotica aumenta de tamaño.
- A cauda de una nueva migracion de celulas del hipoblasto y que se propagan por dentro de la membrana de hauser se forma una cavidad pequeña, saco vitelino definitivo que suplanta al primitio. Posee un epitelio de celulas bajas llamado endodermo etraembrionario que reemplaza progresivamente a la membrana ded hauser hasta hacerla desaparecer.
- La cavidad amniotica y el saco vitelino componen una esfera hueca cuyo plano ecuatorial esta ocupado por el disco bilaminar. Ello hace que el mesodermo extraembrionario se divida en dos hojas, llamadas mesodermo esplacnico y somatico las cuales constituyen las paredes del mencionado celoma. La primer hoja envuelve al saco vitelino y la segunda cubre el amnios y el citotrofoblasto.
- El mesodermo extraembrionario, el citotrofoblasto y el sinciciotrofoblasto componen la pared del saco corionico llamada corion.
- Una parte del mesodermo extraembrionario que se halla entre el citotrofoblasto y el amnios no desaparece y se convierte en el pediculo de fijacion.
- La reaccion decidual se extiende a zonas alejadas del embrion.

<u>CAMBIOS HORMONALES</u>

Cuando el embrion alcanza los 14 dias, la mujer ignora que esta embarazada y aguarda su proxima menstruacion. El embarazo evita la menstruacion porque el siniciotrofoblasto comienza a secretar gonadotrofina corionica humana (HCG) apenas el embrion se implanta. Debido a que el HCG es similar a la hormona luteinizante (LH) de la hipofisis, estimula al cuerpo amarillo a que elabore progesterona, la cual mantiene el endometrio secretor y proviene la menstruacion. Dado que la HCG aparece en la orina materna apenas comienza la implantacion del embrion, se utiliza para diagnosticar el embarazo.

Si no hay embarazo, la merma de la LH (con la consiguiente caida de la progesterona) interrumpe la fase secretora del endometrio y desenadena la menstruacion. En cambio, en el embarazo, la HCG asume las funciones de la LH y dado que la progesterona no decae, el endometrio se mantiene. Si se altera este proceso se produce un aborto temprano que se confunde con una menstruacion por lo que la mujer no llega a enterarse de su breve embarazo. Tanto el trofoblasto como el endometrio elaboran otras sustancias imprescindibles para la implantacion.

NUTRICION DEL EMBRION

Las sustancias nutritivas llegan al embrion del mismo modo que en la semana anterior. Al principio derivan del endometrio que es fagocitado por el sinciciotrofoblasto. Mas tarde, cuando se establece la circulaion uteroplacentaria primitiva, se añaden productos de la sangre materna, a la que se incorporan las secreciones de las glandulas endometriales fagocitadas.

PATOLOGIAS

Implantacion del embrion en lugares anomalos: habaitualmente, el blastocito se implanta en el tercio superior de la pared dorsal del utero, aunque puede hacerlo en otros puntos del endometrio sin consecuencias para el desarrollo normal del embrion. No obstante, si el blastocisto se implanta cerca del orificio interno del cuello uterino, la placenta lo obstruye e impide al salida del feto durante el parto. Esto se conoce como placenta previa y provoca hemorragias en los ultimos meses de embarazo. Cuando el blastocito se implanta en la cavidad abdominal o en el interior de la trompa de falopio (osea fuera del endometrio) la patologia se llama embarazo ectopico. Cuando el blastocisto se implanta en la trompa de falopio se llama embarazo tubario y suele romperla, lo que tambien produe hemorragias.

Abortos tempranos: por las mismas causas que la semana anterior pero se le suman otras mas: intolerancia inmunologica entre el embrion y la madre, desequilibrios hormonales que alteran la secrecion del endometrio, etc.

PLACENTA Y ANEXOS. HISTOFISIOLOGÍA PLACENTARIA. EMBARAZOS MÚLTIPLES

PLACENTA Y ANEXOS

La estrutura que vincula al embrion con la madre es la placenta y los organos que se agrupan con el nombre de anexos extraembrionarios son el amnios, el saco vitelino, la alantoides y el pediculo de fijacion; extraembrionarios porque no formaran parte de la formacion del cuerpo.

El utero durante el embarazo:

Inmerso en el liquido amniotico, el feto se halla dentro de un compartimiento cuya pared esta compuesta por 4 capas, dos aportadas por el embrion (amnios y corion) y dos aportadas por la madre (desidua y miometrio). La placenta abarca solo un tercio de la pared del compartimiento y contiene tres de sus uatro capas (el amnios, el corion y la desidua):

- Amnios: capa mas interna, constituye la pared de la cavidad amniotica. Derivado ectodermico.
- Corion: asociaion del mesodermo extraembrionario, el citotrofoblasto y el sinciciotrofoblasto. Forma la pared del saco corionico que presenta dos sectores: el corion velloso y el corion calvo. El primero, abarca el tercio del area total y se caracteriza por tener numerosas vellosidades. Su cara interna esta cubierta por el amnios y de ella emerge el cordon umbilical. Su cara externa corresponde a la corteza citotrofoblastica y esta cubierta por la desidua basal. En cuanto al corion calvo, no posee microvellosidades y comprende los otros dos tercios restantes del saco corionico. Su cara interna esta cubierta por el amnios con el que forma la MEMBRANA AMNIOCORIONICA. Su cara externa esta cubierta por la desidua parietal.
- Desidua: es el endometrio modificado por la implantacion del embrion. Se divide en dos zonas: la basal y la parietal, las cuales se asocian con el corion velloso y con el corion calvo respectivamente. LA DESIDUA BASAL Y EL CORION VELLOSO (JUNTO AL SECTOR DEL AMNIOS QUE TAPIZA A ESTE) COMPONEN LA PLACENTA.
- Miometrio: robusta capa muscular del utero (sus contracciones provocan la expulsion del feto durante el parto) rodea a la desidua.

Estas 4 capas estan presentes en todo el compartimiento que aloja al feto, menos en el cuello uterino (aquí la pared posee solo sus dos capas internas) osea la membrana amniocorionica; las cuales estan aisladas del exterior por un tapon mucoso que llena el conducto cervical. Durante el parto, el feto sale por este conducto despues de romperse la membrana amniocorionica y de expulsarse el tapon.

Amnios:

Cuando el feto llega a los 3 meses dentro de la panza (momento en el que el amnios se termina de desarrollar) presenta 3 sectores: 1) el que forma la cubierta del cordon umbilical; 2) el que tapiza la cara interna de la placenta; y 3) el que junto con el corion calvo compone la membrana amniocorionica.

En la etapa del embrion plano, el borde del amnios se halla en la periferia del disco trilaminar. Despues del plegamiento del disco trilaminar, ese borde se traslada hacia el lado ventral del cuerpo cilindrico, reduce su diametro y forma un anillo a nivel del ombligo. A partir del ombligo, el amnios envuelve el pediculo de fijacion y el conducto vitelino y forma el cordon umbilical. Un extremo del cordon, surge de la placenta y el otro se inserta en el omblico donde el amnios se continua con la piel del feto (UNION AMNIOECTODERMICA).

Mas alla del cordon, el amnios cubre la cara interna de la placenta y compone el resto de la pared de la cavidad amniotica, cuyo crecimiento reduce gradualmente el volumen del celoma extraembrionario. Este celoma desaparece cuando el amnios toma contacto con el corion calvo, se fusiona con el y forma la membrana amniocorionica. La superficie externa de la membrana amniocorionica esta adherida a la desidia capsular. Posteriormente, a causa del progresivo crecimiento del saco corionico, la desidua capsular toma contacto con la desidua parietal y se fisionan, y la cavidad uterina desaparece. Antes de la fusion de estas dos desiduas no puede decirse que el saco corionico y el feto se encuentran realmente en la cavidad uterina.

Cabe agregar que durante el embarazo, el amnios puede romperse, lo que da lugar a la formacion de tejidos cicatrizales llamados bandas amnioticas, que suelen situarse en torno a algunas partes del feto, comunmente, los miembros. A veces, las consecuencias de las bandas son nefastas ya que pueden provocar amputaciones parciales de los miembros entre otras cosas.

Liquido amniotico:

El 98% de su composicion es agua, iones, hidratos de carbono, proteinas y lipidos. Ademas posee celulas descamadas deñ amnios y celulas y pelos desprendidos de la piel fetal. Su volumen aumenta a medida que progresa el embarazo. A los ocho meses es de 800ml aproximadamente pero luego se reduce y en la epoca del nacimento es de unos 500ml. Su origen recambia constantemente, inicialmente, el liquido es secretado por las celulas del amnios, mas tarde se forma como resultado de las siguientes formaciones:

- La mayor parte deriva de los riñones fetales, los cuales durante los ultimos meses de embarazo producen unos 500ml de orina por dia (obvio que esto no tiene desechos metabolicos).
- La sangre materna de la red lacunar de la placenta y de los capilares de la desidua parietal provee una pequeña cantidad de agua y de solutos a la cavidad amniotica. En el primero caso, las sustancias pasan a la cavidad, despues de atravesar el corion velloso y el amnios. En el segundo, despues de atravesar la pared de los capilares, el corion calvo y el amnios.
- Los pulmones fetales participan tambien pero minimamente.

La principal via de escape del liquido amniotico es el propio feto, que deglute unos 500ml de liquido por dia. Este es absorbido en el intestino fetal y llega con la sangre a los capilares de las vellosidades corionicas, desde donde se transfiere a la sangre materna de la red lacunar. Sostenido por el cordon umbilical, el feto flota en el liquido amniotico. Ello le permite moverse con cierta libertad y debido a que recibe una presion uniforme en toda su superficie se desarrolla sin sufrir deformaciones. El liquido tambien impide que el feto se adhiera al amnios, le provee una temperatura adecuada, amortigua golpes y absorbe las presiones derivadas de las contracciones uterinas durante el parto. Las contracciones del utero previas al parto aumentan la presion en la cavidad amniotica y provocan la salida de la membrana amniocorionica por le conducto del cuello uterino donde existe el tapon mucoso. Esta membrana forma un saco en el interior del conducto que se llama bolsa de las aguas. A traves de esta, el incremento de la presion intrauterina expulsa el tapon mucoso y dilata el conducto cervical. Luego la presion provoca que esta bolsa se rompa y como consecuencia se escapa una parte del liquido amniotico, lo cual prepara el canal por el que saldra el feto durante el parto.

En cuanto a las patologias, si el volumen de liquido emniotico es escaso, el cuadro se denomina oligoamnios; aparece cuando feto no es capaz de elaborar orina debido a que no posee riñones o cuando la elabora pero no la elimina porque estan obstruido los ureteres. Contrariamente, si el volumen del liquido es excesivo, el cuadro se denomina polihidramnios y aparece cuando el feto no puede ingerir el liquido amniotico porque no posee los centros nerviosos que controlan la deglucion, o cuando lo ingiere pero el liquido no avanza porque el esofago esta ocluido.

Cordon umbilical:

El cordon umbilical esta envuelto por un sector del amnios y uno de sus extremos surge de la region central de la placenta y el otro se inserta en el ombligo fetal. Esta atraesado por los vasos sanguineos umilicales (dos arterias y una vena), los cuales transitan por la gelatina de wharton que es un tejido conectivo mucoso formado a partir del mesodermo del pediculo de fijacion. La alantoides desaparece pero a veces persiste como una cuerda maciza entre los vasos umbilicales en el sector del cordon contiguo al feto. Como los vasos son mas largos que el cordon, su recorrido es espiralado y se curvan formando asas, motivo por el cual, la superficie del cordon presenta un relieve helicoidal y abultamientos denominados nudos falsos.

Por consecuencia del plegamiento del embrion plano, el pediculo de fijacion y el conducto vitelino (envainados por el amnios) se acercan mutuamente en el lado ventral del cuerpo cilindrico y componen el cordon umbilical primitivo. Debe recordarse que la cavidad del saco corionico (celoma extraembrionario) se continua en el interior del cordon umbilical primitivo con el nombre de celoma umbilical. EL CONDUCTO VIELINO EXPERIMENTA UNA REGRESION TOTAL Y EL MESODERMO DEL PEDICULO DE FIJACION (CUBIERTO POR AMNIOS) SE CONVIERTE EN EL UNICO ELEMENTO CONSTITUTIVO DEL CORDON DEFINITIVO.

Pediculo de fijacion:

En el embrion de 4 semanas, un extremo del pediculo se inserta en el lado ventral del cuerpo cilindrico y el otro en el corion velloso. El pediculo contiene los vasos umbilicales (dos arterias y dos venas) y a la alantoides. Estas estructuras evolucionan de la siguiente manera:

- El mesodermo del pediculo se transforma en la gelatina de wharton.
- Una de las venas desaparece y la otra aumenta de diametro. Debido a que esta vena y las dos arterias umbilicales se alargan mas que el cordon, se curvan y siguen un recorrido espiralado.
- La alantoides desaparece o se conierte en un cordon macizo.

Alantoides:

Su función es la eliminación de los desechos del embrión, y la mayor parte del mesodermo extraembrionario, que constituye el cordón umbilical, el tejido conjuntivo que soporta las membranas extraembrionarias y los vasos sanguíneos que irrigan estas estructuras. Cuando se forma la cloaca, la alantoides nace de su pares ventral. Al principio, tiene casi la misma longitud que el pediculo de fijacion pero mas tarde, debido a que crece mas lentamente ocupa solo la parte del pediculo continua al feto. Como consecuencia de la division de la cloaca, la alantoides queda conectada con el saco urogenital y su parte proximal ingresa en el cuerpo del embrion. Esta porcion intraembrionaria de la alantoides conforma un tubo tendido entre el extremo cefalico del seno urogenital y el ombligo, de modo que escapa a la calificacion de anexo estraembrionario. Posteriormente se fibrosa y pasa a llamarse uraco. En cambio, la porcion extraembrionaria de la alantoides desaparece o se convierte en una cuerda maciza en la parte del cordon umbilical contigua al feto. Es un derivado endodermico.

De manera similar al saco vitelino, el alantoides del ser humano mantiene sólo una función secundaria que, en este caso, es la respiración. En el ser humano esta función la realizan los vasos sanguíneos que se diferencian a partir de la pared mesodérmica del alantoides. Estos vasos forman el arco circulatorio umbilical, constituido por las arterias y venas que irrigan la placenta

Saco vitelino:

No aporta ningun elemnto al cordon pero durante las primeras etapas evoluciona junto a el. Cuando el embrion es plano, el saco vitelino esta cubierto por mesodermo, ocupa el lado ventral del disco embrionario y forma una estructura voluminosa. Despues del plegamiento del embrion plano, el tamaño del saco vitelino se reduce y una parte de su pared se incorpora a la pared del intestino primitivo. La parte que no se incorpora al intestino, se convierte en una pequeña vesicula que se halla conectada con el tubo intestinal por medio del conducto vitelino. Este conducto y el saco vitelino siguen cubiertos por mesodermo. Este contiene 4 vasos, las dos arterias y las dos venas vitelinas.

Debido a que el conducto es muy largo, el saco llega hasta la cavidad del saco corionico y se localiza en un remanente del celoma extraembrionario, atrapado entre el amnios y el corion velloso. Durante la sexta semana de desarrollo, el conducto se desaparece del intestino medio y degenera sin dejar rastros. Cuando persiste, se convierte en una malformacion congenita.

Al quedar vacio por la desaparicion del conducto vitelino, el celoma umbilical es ocupado por una parte del asa intestinal, que ingresa en el interior del cordon umbilical debido a que la cavidad peritoneal no es lo suficientemente grande como para darle cabida todavia (hernia umbilical fisiologica) durante la decima semana de desarrollo, el asa retorma a la cavidad peritoneal y el celoma umbilical vuelve a vaciarse. En seguida se ocluye debido a que es llendo por el mesodermo del pediculo de fijacion. Mientras tanto, el saco vitelino se convierte en una estructura maciza que persiste hasta el final del embarazo, aunque a veces desaparece.

En cuanto a las funciones podemos mencionar que ciertas sustancias provenientes del trofoblasto son conducidas hacia el embrion a traves de el (en las etapas mas tempranas del desarrollo). Por otro lado, el endodermo del saco vitelino participa en la formacion de la pared del intestino primitivo. Ademas, genera las celulas germinativas destinadas a las crestas genitales. Por su parte, el mesodermo que cubre el saco vitelino forma los primeros vasos sanguineos y los primeros globulos rojos del embrion.

Tiene derivado endodermico y su funcion se relaciona con la nutricion del embrion. Algunas evidencias indican que, antes de que se establezca la circulación placentaria, nutrientes como el ácido fólico y las vitaminas A, B12 y E se concentran en el saco vitelino y son absorbidos por endocitosis. El endodermo del saco vitelino está revestido en su parte externa por mesodermo extraembrionario bien vascularizado. Las células que se localizan en cada una de estas capas aportan componentes vitales para el cuerpo del embrión. Durante la tercera semana se pueden empezar a reconocer en el revestimiento del saco vitelino las células germinales primordiales, que se originan en el mesodermo extraembrionario cerca de la base del alantoides. Al poco tiempo, estas células migran hacia la pared del intestino y el mesenterio dorsal a medida que se dirigen hacia las gónadas, donde se diferencian en ovogonias o espermatogonias. Mientras tanto, diversos grupos de células mesodérmicas extraembrionarias de la pared del saco vitelino se organizan en islotes sanguíneos, y muchas de las células se diferencian en células sanguíneas primitivas. La hematopoyesis extraembrionaria continúa en el saco vitelino hasta la sexta semana de gestación más o menos, cuando la actividad de formación de elementos sanguíneos pasa a localizaciones intraembrionarias, en especial al hígado.

A medida que se forma el intestino tubular, la zona de unión del tallo vitelino muestra una atenuación cada vez mayor, hasta que hacia la sexta semana pierde el contacto con el intestino. En un pequeño porcentaje de adultos quedan restos del conducto vitelino en forma de un cordón fibroso o de una evaginación del intestino delgado denominada divertículo de Meckel

Placenta:

Es un organo transitorio que resulta de la asociacion del corion velloso con la decidua basal, osea, se compone de tejidos embrionarios y maternos, es decir, posee celulas de fenotipos diferentes. Constituye un organo activo que abarca el tercio de la pared del compartimiento que aloja al feto y sus bordes se continuan con las estructuras que forman el resto de esa pared. La placenta esta constituida por dos placas discoidales unidas por sus bordes. La que sea apoya sobre el miometrio se llama placa decidual y la que se relaciona con la cavidad amniotica se llama placa corionica. El espacio interpuesto entre ambas placas deria de la red lacunar que contiene sangre materna. Las lagunas que integran la red lacunar son los espacios intervellosos y al hallarse interconectados, forman una sola cavidad, la laguna placentaria:

- Placa corionica: esta compuesta por el sector del amnios y por todo el corion velloso (que era meso extraembrionario + citotrofoblasto + sinciciotrofoblasto), este ultimo forma uno de los limites de la laguna placentaria, de modo que se halla en contacto con la sangre materna. Esta placa se continua por sus bordes con la membrana amniocorionica, la cual se diferencia de la primera parte porque posee corion calvo en lugar de velloso. Las vellosidades de este ultimo incrementan el area de intercambio entre la sangre materna y la fetal. Las vellosidades corionicas nacen de la cara de la placa corionica opuesta al amnios y ondulan libremente por la sangre materna que circula por los espacios intervellosos. Algunas no se mueven ya que sus puntas estan ancladas en la placa decidual (vellosidades de anclaje). Los vasos que transportan la sangre fetal transitan por el mesodermo de la placa corionica y de las vellosidades. Asi despues de abandonar el cordon umbilical, la vena y las arterias umbilicales ingresan en el mesodermo de la placa corionica, se ramifican y de las venas y arterias radiales nacen los vasos que dan origen a los capilares de las vellosidades corionicas
- Placa decidual: esta compuesta por la decidua basal y por una capa de citotrofoblasto y una de sinciciotrofoblasto. Se apoya sobre le miometrio y fuera de los limites de la placenta se continua con la decidua parietal. El citotrofoblasto de la placa decidual corresponde a la corteza citotrofoblastica y esta separado de la decidua basal por una delgada capa de material fibroide llamado membrana de nitabuch. El sinciciotrofoblasto de esta placa tambien se encuentra en contacto con la sangre materna e la laguna placentaria. Esta placa esta perforada por los orificios de las arterias y de las venas uteroplacentarias, provenientes del miometrio. La sangre materna ingresa en la laguna por las primeras y sale por los segundos. De la estructura de la placa decidual salen numerosos tabiques que invaden la laguna y se llaman tabiques placentarios, quienes dividen la laguna (y por lo tanto la placenta) en numerosos subcompartimientos denominados cotiledones. Los tabiques placentarios estan compuestos por los tejidos de la placa decidual.
- Laguna placentaria: es una cavidad llena de sangre materna situada entre ambas placas. Esta caidad aloja las vellosidades que nacen de la placa corionca y esta dividida en forma incompleta por los tabiques placentarios. Cerca del termino del embarazo, los tabiques forman unos 40 cotiledones. Cada uno contiene varias vellosidades de anclaje de las cuales surgen numerosas vellosidades corionicas. Las vellosidades corionicas se hallan entre los intrincados espacios intervellosos que componen la laguna placentaria. Esta laguna es aplanada y esta cubierta por sinciciotrofoblasto (ya que este cubre tanto la placa corionica y sus vellosidades como la placa decidual y sus tabiques placentarios)

A finales de la segunda semana empiezan a tomar forma proyecciones citotrofoblásticas bien definidas denominadas vellosidades primarias. Poco tiempo después aparece una zona central mesenquimatosa en el interior de cada vellosidad en expansión, que en estos momentos se denomina adecuadamente vellosidad secundaria. Por definición, la vellosidad secundaria se convierte en una vellosidad terciaria cuando los vasos sanguíneos atraviesan su zona central mesenquimatosa y se forman nuevas ramas. Este evento tiene lugar hacia el final de la tercera semana de gestación.

Es importante comprender las relaciones globales entre los diferentes tejidos embrionarios y maternos en esta fase del desarrollo. El embrión, fijado por el pedículo de fijación o cordón umbilical, permanece suspendido de manera eficaz en la cavidad coriónica. Ésta se encuentra rodeada por la placa coriónica, constituida por mesodermo extraembrionario junto con trofoblasto. Las vellosidades coriónicas se extienden hacia el exterior de la placa coriónica, y su cobertura trofoblástica forma un continuo con la de la propia placa coriónica. Las vellosidades y la superficie externa de la placa coriónica están bañadas en un mar de sangre materna que se renueva de manera continua.

Membrana placentaria:

Para transladarse desde la sangre materna a la fetal, las moleculas deben atravesar los siguientes 4 tejidos de las vellosidades corionicas: sinciciotrofoblasto, citotrofblasto, meso extraembrionario (convertido en tejido conectivo laxo) y el endotelio del capilar sanguineo fetal. Opuestamente, para trasladarse desde la sangre fetal hasta la materna, las moleculas deben atravesar los mismos 4 tejidos pero en sentido inverso. La barrera que forman estos 4 tejidos (recordar que los primeros 3 forman el corion) se llama membrana placentaria.

A partir del 4to mes de embarazo, esta membrana comienza a reducir su grosor debido a que los tejidos que la componen experimentan cambios: el sinciciotrofoblasto se adelgaza, el citotrofoblasto desaparece y el tejido conjuntivo disminuye, asi el sinciciotrofoblasto casi toma contacto con el endotelio de los capilares sanguineos. El adelgazamiento de esta membrana permite que las moleculas que la atraviesan lo hagan mas facilmente y rapidamente, velocidad que se incrementa debido a que aparecen microvellosidades en la membrana plasmatica del sinciciotrofoblasto. Luego se suman los siguientes cambios:

- En la membrana plasmatica del sinciciotrofoblasto se forman vesiculas de pinocitosis, lo cual delata el pasaje de gran cantidad de liquido y de macromoleculas.
- En la superficie del sinciciotrofoblasto aparecen brotes itoplasmaticos llamados nudos sinciciales, los cuales se desprenden y caen en la sangre materna de la laguna placentaria. La sangre los lleva hasta los pulmones maternos donde se atascan y degeneran.
- Durante la primera mitad del embarazo, existen macrofagos en el tejido conectivo de las vellosidads corionicas llamados celulas de hofbauner.

Circulacion sanguinea placentaria:

La placenta posee dos circulaciones sanguineas, independientes y simultaneas, una materna y otra fetal. Ambas sangres concurren a la placenta con el objetivo de acercarse mutuamente e intercambiar a traves de la membrana placentaria diversas sustancias:

- Circulacion fetal: la sangre fetal rica en dioxido de carbono y desechos metabolicos es transportada hacia la placenta por las arterias umbilicales. Despues de recorrer las arterias radiales, ingresa en los capilares de las vellosidades corionicas, donde queda separada de la sangre materna solo por la membrana placentaria. En las vellosidades corionicas, la sangre fetal se desprende del dioxido y de los

desechos y toma oxigeno y sustancias nutritivas. Asi, modificada, la sangre retorna al feto por las enas placentarias radiales y por la vena umbilical.

- Circulacion materna o uteroplacentaria: rica en oxigeno y sustancias nutritivas, la sangre materna llega al utero a traves de las arterias uterinas. Despues de circular por las arterias uteroplacentarias ingresa en la laguna placentaria por los orificios arteriales de la placa decidual. La sangre entra en la laguna en forma intermitente, con tal impulso que choca contra la placa corionica, rebora y se desliza suavemente sobre als vellosidades corionicas, lo que favorece el intercambio de sustancias. La sangre materna sale de la laguna por los orificios venosos de la placa decidual, recorre las venas uteroplacentarias y pasa a la circulacion materna general.

En otras palabras, tanto el feto como la madre contribuyen a la circulación placentaria. La circulación fetal está contenida en el sistema de los vasos umbilicales y placentarios. La sangre fetal alcanza la placenta a través de dos arterias umbilicales, que se ramifican por toda la placa coriónica. Las ramas más pequeñas de estas arterias llegan a las vellosidades coriónicas y forman redes capilares en las ramas terminales de las vellosidades coriónicas, donde tiene lugar el intercambio de sustancias con la sangre materna. A partir de los lechos capilares de las vellosidades, los vasos sanguíneos se consolidan en ramas venosas cada vez más grandes. Estas ramas discurren a través de la placa coriónica hacia la vena umbilical única de gran calibre y de ahí hacia el feto. A diferencia de lo que ocurre con la circulación fetal, que está contenida por completo en los vasos sanguíneos, el aporte vascular de la madre a la placenta es una especie de laguna de circulación libre que no está contenida en las paredes vasculares. Debido a la actividad infiltrativa del trofoblasto, entre 80 y 100 arterias espirales del endometrio se abren directamente en los espacios intervellositarios y bañan las vellosidades en unos 150 ml de sangre materna, que se renueva 3 o 4 veces cada minuto. La sangre materna entra en el espacio intervellositario con una presión reducida a causa de los tapones de citotrofoblasto que ocluyen de manera parcial las luces de las arterias espirales. No obstante, la presión arterial materna es suficiente para forzar a la sangre arterial materna oxigenada a que se dirija a la base de los árboles de vellosidades en la placa coriónica. A partir de la placa coriónica, la sangre discurre sobre las vellosidades terminales a medida que vuelve a las vías de flujo venoso localizadas en la placa decidual (materna) de la placenta. Un flujo adecuado de sangre materna a la placenta es vital para el crecimiento y desarrollo del feto, de manera que su disminución hace que el feto tenga un tamaño pequeño. En las vellosidades terminales (flotantes), los capilares fetales se localizan cerca de la superficie trofoblástica para facilitar el intercambio entre la sangre fetal y la materna

En la placenta sucede un fenomeno: la sangre mamterna abandona por un instante su propio sistema circulatorio e ingresa en una camara embrionaria, la laguna placentaria. Por lo tanto, esta se comporta como una anastomosis arteriovenosa ajena a la madre, pero interpuesta entre arterias y venas maternas.

Funciones de la placenta:

- Funcion respiratoria, digestiva y urinaria: para respirar, nutrirse y eliminar los desechos que produce, el organismo cuenta con cada uno de esos sitemas. No obstante, antes del nacimiento estas funciones son desempeñadas por la placenta ya que estos sistemas no pueden actuar por no estar conectados con el medio exterior. El feto realiza movimientos respiratorios: sus pulmones no pueden incorporar oxigeno ni eliminar dioxido porque estan inmersos en el liquido amniotico. Tambien deglute: pero el liquido amniotico que ingiere no contiene sustancias nutritivas. Ademas orina: pero vuelca en el liquido amniotico una solucion que no tiene desechos metabolicos. Por esto, estas funciones son ejercidas por el organismo materno, cuya sangre arterial (rica en oxigeno y sustancias nutritivas y pobre en dioxido de carbono y desechos metabolicos) llega a los espacios intervellosos de la laguna placentaria para que esos elementos sean intercambiados con la sangre fetal. Asi esta incorpora oxigeno y elimina dioxido (funcion respiratoria), recibe sustancias nutritivas (funcion digestiva) y se desprende de los desechos metabolicos (funcion urinaria).
- Funcion protectora: la placenta protege al embrion al permitir que pasen ciertos anticuerpos de la sangre materna a la fetal. Estos anticuerpos le confieren al feto inmunidad contra varias enfermedades infecciosas y sus efectos protectores duran hasta despues del nacimiento.
- Funcion metabolica: el sinciciotrofoblasto es capaz de elaborar sustancias a partir de otras que toma de la sangre fetal o de la sangre materna. A partir de la glucosa sintetiza glucogeno, por ejemplo.
- Funcion endocrina: el sinciciotrofoblasto sintetiza hormonas que actuan sobre el organismo materno principalmente:
    - GONADOTROFINA CORIONICA HUMANA (HCG): comienza a producirse a partir de la segunda semana de desarrollo y su nivel mas alto se detecta en la octava semana. Despues su produccion cae y se mantiene en un nivel minimo hasta el final del embarazo. Estimula la secrecion de progesterona por parte del cuerpo amarillo del ovario, de modo que mantiene la fase secretora del endometrio. Se elimina a traves de la orina materna, donde puede ser detectada mediante pruebas sencillas que sirven para diagnosticar el embarazo muy temprano.
    - PROGESTERONA: cuando la HCG cae (despues de la octava semana) el cuerpo amarillo deja de sintetizar progesterona. Sin embargo su concentracion no disminuye, sino que aumenta hasta el final del embarazo ya que su produccion quedo a cargo de la placenta. La placenta carece de enzimas imprescindibles para producir progesterona de novo, de modo que inicia su sintesis partiendo del colesterol, el cual es aportado por el organismo materno. Asi durante el embarazo la placenta elabora progesterona con la colaboracion de la madre, esta asociacions e conoce como UNIDAD MATERNOPLACENTARIA. Esta progesterona tiene por funcion sustentar diversas actividades biologicas de la madre, imprescindibles para el mantenimiento del embarazo. Se excreta con la orina.
    - ESTROGENOS: fuera del embarazo, los estrogenos son sintetizados por las celulas foliculares del ovario. En cambio durante el embarazo los sintetiza la placenta a partir de la septima semaan de desarrollo. Tienen por funcion estimular el crecimiento del utero e incrementar el flujo sanguineo uteroplacentario. Al igual que la HCG y la progesterona, estos se excretan por la orina. La placenta tampoco es capaz de sintetizar estrogenos de novo, asi que lo hace a partir de moleculas parecidas (androgenos) provistas por las glandulas suprarrenales del feto y en menos proporcion por las suprarrenales de la madre.

Esta asociacion funcional de la madre, el feto y la placenta se conoce como UNIDAD MATERNOFETOPLACENTARIA. Debido a la importante participacion del feto en la provision de las moleculas precursoras requeridas por la placenta para sintetizar estrogenos, ante una disminucion de estas hormonas en la orina materna, el medico puede saber que existe un deterioro en la salud fetal.

- SOMATOMAMOTROPINA CORIONICA (HCS): comienza a sintetizarse en la placenta a partir de la sexta semana de desarrollo y su produccion aumenta hasta el ultimo mes de embarazo. Posee efectos similares a los de la prolactina y a los de la somatotropina de la hipofisis. En la mujer embarazada, estimula el desarrollo de las glandulas mamarias y regula el metabolismo materno.

Parto:

Cuando la gestacion cumple aprox 266 dias (38 semanas) la pared muscular del utero (miometrio) comienza a contraerse con cierta intensidad, lo cual inicia el trabajo de parto. Este culmina con la expulsion del feto que pasa a llamarse recien nacido a partir del momento en que logra vivir independientemente de la madre, sea cuando se liga y corta el cordon. Antes vimos de que previo a la salida del feto, ocurre la rotura de la bolsa de las aguas y la expulsion del tapon mucoso del conducto cervical.

Se conoce como alumbramiento al suceso que ocurre 15 minutos despues del parto, el miometrio vuelve a contraerse intensamente y provoca este suceso, es decir, el desprendimiento y la expulsion de las capas internas del compartimiento donde se aloja al feto, particularmente la placenta y sus membranas asociadas. Asi, durante el alumbramiento, se elimina el amnios, el corion (velloso y calvo) y la capa superficial de la decidua (basal y parietal).

El resto de la decidua pasa a llamarse endometrio (permanece adherido al miometrio y por mas que sangre un poquito, la hemorragia no tarda el cesar ya que el miometrio se contrae firmemente y ocluye la cavidad del utero. Pocos dias despues, el endometrio se repara a partir de la capa endometrial no eliminada (al igual que pasa luego de la mentruacion).

Patologias de la placenta:

- Anomalias de forma y de tamaño:
  - Bilobulada o bipartita: la placenta posee dos lobulos, los cuales pueden hallarse parcialmente unidos o totalmente separados. Cuando la bifurcacion es total, el cordon umbilical se bifurca.
  - Succenturiada: la placenta posee uno o mas lobulos accesorios. Los vasos sanguineos pasan de la placenta a los lobulos a traves de la membrana amniocorionica que los separa.
  - Membranacea: debido a que las vellosidades del corion velloso se desarrollan en forma incompleta y a que persisten las vellosidades del corion calvo, la placenta es delgada y muy extensa, ya que abarca casi toda la superficie del endometrio.
  - Fenestrada: las vellosidades corionicas no se desarrollan en un sector del corion velloso, de modo que aparecen una isla de corion calvo y amnios (membrana amniocorionica) rodeada por tejido placentario normal.
  - En raqueta: el cordon umbilical no surge de la region central de la placenta sino de su borde.
  - Velamentosa: el cordon umbilical se inserta fuera de la placenta, en plena membrana amniocorionica.
  - Accreta: la corteza citotrofoblastica esta adherida directamente al miometrio porque falta la decidua basal. Esta anomalia puede ser parcial o total y se debe a la invasion excesiva del endometrio por parte del sinciciotrofoblasto.
- Anomalias de peso: el epso excesivo de la placenta suele asociarse con la enfermedad hemolitica del recien nacido.
- Tumores:
  - Mola hidratiforme: es un tumor de aspecto quistico que se debe al desarrollo exagerado del trofoblasto y al casi inexistente desarrollo del embrion. Puesto que la mola sintetiza abundante gonadotrofina corionica humana, aparecen altas cantidades de esta hormona en la orina materna y su medicion facilita el diagnostico del tumor. La mola se forma a partir de un cigoto que contiene dos pronucleos del padre (disomia uniparental) y no uno de cada progenitor. Ello sobrevendria porque el ovocito pierde su pronucleo y el del esperma se duplica o porque el ovocito pierde su pronuleo y es fecundado por dos espermas.
  - Corioepitelioma: algunas molas se convierten en tumores malignos llamados corioepiteliomas, los cuales, afortunadamente son muy sencibles a la terapia oncologica.

EMBARAZOS MULTIPLES

Debido a que cada ciclo ovarico de la mujer genera habitualmente un solo ovulo, lo comun es que nazca un niño por embarazo. Los embarazos multiples se producen cuando los ovarios generan dos o mas ovulos simultaneamente y ambos son fecundados, aunque en ocaciones se producen a partir de un solo ovulo. Los hermanos que se desarrollan durante un mismo embarazo (y por ende nacen en la misma fecha) reciben el nombre de gemelos.

Embarazos dobles:

Según se originen a partir de dos ovulos fecundados o de un solo uvulo fecundado, los gemelos nacen de embarazos dobles se denominan dicigoticos y monocigoticos respectivamente.

Los primeros, se gestan como resultado de la expulsion simultanea de dos ovulos y de la fecundacion de ambos por sendos espermatozoides. Debido a que los dos embriones se implantan en el endometrio separadamente, cada uno desarrolla su propia cavidad amniotica, su propio saco corionico y su propia placenta. No obstante, si los blastocistos se implantan en puntos muy cercanos, los sacos corionicos suelen adosarse y las palcentas fusionarse entre si, por lo que pueden confundirse con la placenta comun de la mayoria de los gemenos monocigoticos. Debido a que poseen distinta constitucion anatomica, los gemelos dicigoticos pueden ser del mismo sexo o no y se parecen entre si como los hermanos que nacen de embarazos diferentes.

Por otro lado, los gemelos monocigoticos se generan a partir de un solo ovulo fecundado, se forman cuando en el blastocisto se desarrollan no uno, sino dos macizos celulares internos y estos evolucionan independientemente. Cada uno de los dos embriones crece dentro de su respectiva cavidad amniotica, pero ambos comparten un mismo caro corionico y sus cordones umbilicales estan conectados a una placenta en comun. Estos gemelos poseen cavidades amnioticas propias y sacos corionicos y placentas independientes por lo que pueden confundirse con la mayoria de los gemelos dicigoticos. Una vez formados los dos blastocistos gemelos se despojan de la membrana pelucida comun que los envuelve y se implantan en el endometrio por separado.

Mas excepcionales aun son los gemelos monocigoticos que comparten la misma cavidad amniotica, el mismo sao corionico y la misma placenta. Evolucionan de esta manera cuando la segregacion se produce en la etapa del disco embrionario, por lo que el unico material que se duplica es el embrion, no la cavidad amniotica ni el saco corionico. Puesto que los cordones umbilicales de ambos fetos suelen enredarse, estos gemelos pueden morir por asfixia antes de nacer. Dado que los gemelos monocigoticos se gestan a partir de un solo cigoto, su constitucion genetica es identica, por lo que son del mismo sexo y tienen un gran parecido fisico.

Embarazos triples:

Cuando se trata de embaraos triples, los trillizos pueden ser tricigoticos, dicigoticos o monocigoticos. En el primer caso, los tres gemelos son diferentes entre si debido a que se liberan tres ovulos simultaneamente, los cuales son fecundados por otros tantos espermas. En el segundo caso, dos de los gemelos son del mismo sexo y poseen un gran parecido fisico, mientras que le tercero es diferente y puede tener o no el sexo de sus hermanos. En este aso se liberan dos ovulos simultaneamente, los cuales son fecundados por sendos espermatozoides y uno de los cigotos se divide en dos. En el ultimo caso, los tres gemelos poseen el mismo sexo y son dienticos entre si debido a que se libera y se fecunda un solo ovulo. A continuacion el cigoto se divide en dos y uno de ellos se vuelve a dividir

Patologias:

- Gemelos fusionados (siameses): al igual que los gemelos monocigoticos que poseen una cavidad amniotica comun, los gemelos fusionados se originan por la particion del disco embrionario. De acuerdo con la region corporal por la cual se unen, los gemelos fusionados se clasifican como: craneopagos (craneo); toracopagos (torax); pigopatos (nalgas). Estos se separan quirurgicamente.

TERCERA SEMANA DEL DESARROLLO. GASTRULACIÓN

TERCER SEMANA

A los 21 dias de edad el embrion continua presentando las dos esferas huecas. Ahora el diametro de la esfera mayor (saco corionico) es de 10mm y el de la esfera de menor tamaño (que equivale a la longitud del disco embrionario) es de 2mm. Durante los ultimos siete dias las dimensiones se incrementan unas 8 veces. El disco embrionario permanece cerca del plano ecuatorial de la esfera de menor tamaño que como se vio esta integrada por dos hemiesferas huecas (la cavidad amniotica y el saco vitelino). El disco sigue siendo ovalado pero se ha alargado y ensanchado en su region cefalica. Ahora posee 3 hojas epiteliales en lugar de dos, de ahí que se lo denomine disco embrionario trilaminar. Las hojas son ectodermo, mesodermo intraembrionario y endodermo. El ecto y el endo reemplazan al epiblasto y al hipoblasto respectivamente y el mesodermo intraembrionario se encuentra entre ambos.

Ectodermo:

Este reemplaza al epiblasto y en su cara dorsal se observan dos estructuras que permiten dividir al disco embrionario en dos mitades laterales, una derecha y otra izquierda. Nos referimos al surco neural y a la linea primitiva, cuyas ubicaciones señalan tambien la parte cefalica y la parte caudal del disco respectivamente. La linea primitiva, tiene apariencia de canal, su extremo cefalico termina en una depresion llamada fosita primitiva, en torno de la cual se encuentra el nodulo primitivo de hensen que es una elevacion del ectodermo. Por otro lado, el surco neural se extiende desde el extremo cefalico del disco embrionario hasta el nodulo de hensen, con el cual no guarda relacion. Al lado de cada surco neural se observa una sucesion de elevaciones de forma casi cubica que corresponden a las somitas. Por ultimo, la cara dorsal del ectodermo es el piso de la cavidad amniotica.

Endodermo:

Este reemplaza al hipoblasto y su cara dorsal se relaciona con la hoja meodermica. Existen dos sectores donde falta mesodermo y por lo que alli el endodermo toma contacto con ele ctodermo. Esos sectores son: membrana bucofaringea y membrana cloacal, la primer ase localiza en la region cefalica del disco y la segunda en la region caudal. El endodermo del embrion se continua con la pared del saco vitelino definitivo (es decir, con el endodermo extraembrionario) y constituye el techo de este saco.

Mesodermo intraembrionario:

Se encuentra entre el ectodermo y el endodermo. El meso esta ausente en dos pequeñas porciones como se menciono antes, en la region cefalica (membrana bucofaringea) y en la region caudal (membrana cloacal). En el mesodermo se observan las siguientes estructuras: la placa cardiogenica, la lamina precordal, la notocorda, los somitometos, las somitas, los gononefrotomos y el mesodermo lateral. Su extremo caudal permanece como mesodermo indiferenciado y lo analizaremos primero:

- Mesodermo indiferenciado: se localiza cerca de la membrana cloacal y su borde caudal se continua con el mesodermo extraembrionario del pediculo de fijacion.
- Lamina precordal: es un pequeño conglomerado de celulas mesodermicas situado entre la membrana bucofaringea y el extremo cefalico de la notocorda.
- La notocorda: es un cordon macizo tendido entre la lamina precordal y el mesodermo indiferenciado. Debido a que ocupa la linea axial del mesodermo indiferenciado, lo divide en dos mitades laterales, una derecha y otra izquierda.
- Los somitomeros: componen dos masas mesodermicas que se localizan a ambos lados de la lamina precordal y del extremo cefalico de la notocorda. Se dicen que existen siete pares de somitomeros porque cada masa de este mesodermo se halla incompletamente dividida en siete bloques sucesivos parecidos a los somitas.
- Los somitas: son bloques mesodermicos que se localizan a ambos lados de la notocorda despues del septimo par de somitomeros. A los 21 dias existen siete pares de somitas y cuando el embrion alcanza la quinta semana de vida se cuentan entre 42 y 43 pares. En un corte transversal, las somitas tienen forma triangular con uno de sus lados orientado hacia la notocorda. Se distinguen en la cara dorsal del disco embrionario porque producen relieves en el ectodermo. El tejido precursor de los somitas se llama mesodermo paraaxial.
- Los gononefrotomos: constituyen un par de cordones longitudinales macizos extendidos a los lados de los somitas, entre estos y los mesodermos laterales por eso constituyen el mesodermo intermedio.
- Los mesodermos laterales: constituyen un par de laminas epiteliales localizadas por fuera de los gononefrotomos. Se subdividen en dos hojas, una dorsal llamada hoja somatica o parietal y otra ventral, denominada hoja esplacnica o visceral. La primera se relaciona con el ectodermo y la segunda con el endodermo. La cavidad que separa estas hojas lleva el nombre de celoma intraembrionario. Los bordes externos de las hojas somatica y esplacnica de los mesodermos laterales se continua con las hojas homonimas del mesodermo extraembrionario. Esta disposicion hace que los dos celomas (el intraembrionario y el extraembrionario) esten conectados. Entre las dos hojas somatica y esplacnica del mesodermo extraembrionario se encuentra el celoma extraembrionario, que la hoja somatica cubre el amnios e integra la pared del saco corionico y que la hoja esplacnica cubre el saco vitelino.
- La placa cardiogenica: ocupa la region mas cefalica del mesodermo intraembrionario. En su convavidad se localizan los somitomeros. Los extremos caudales de la placa cardiogenica se continuan con los mesodermos laterales. Como con estos la placa de sivide en dos hojas, una dorsal: hoja somatica o parietal y otra ventral: hoja esplacnica o visceral; la primera en relacion con el ectodermo y la segunda en relacion con el endodermo. Estas hojas estan separadas por una cavidad que constituye la parte mas cefalica del celoma extraembrionario. Debido a que en la periferia del disco embrionario, los bordes de las hojas somatica y esplacnica de la placa cardiogenica estan fusionados entre si, a nivel de la placa el celoma intraembrionario no se comunica con el celoma extraembrionario, al menos directamente. Luego de fusionarse, ambas hojas se continuan con sus homonimas del mesodermo extraembrionario, es decir, con las hojas mesodermicas que cubren el amnios y el saco vitelino. El conjunto compuesto por la placa cardiogenica y por los mesodermos laterales configura una horquilla, de modo que el celomaintraembrionario tiene esa misma forma. Si se consideran su evolucion y los organos con los que se asociara, el celoma intraembrionario puede dividirse en los siguientes sectores: a) el situado en la placa cardiogenica, que comprende la curva de la horquilla: celoma pericardico; b) los situados en las partes cefalicas de las ramas de la horquilla, linderas con los primeros somitas: celomas pleurales; c) finalmente, los situados en las partes mas caudales de las ramas: celomas peritoneales.

Saco corionico:

Este constituye la esfera de mayor tamaño. La cavidad del saco corionico (osea, el celoma extraembrionario) se halla entre las hojas somatica y esplacnica del mesodermo extraembrionario. La hoja somatica cubre el amnios y tapiza el citotrofoblasto, mientras que la hoja esplacnica cubre el saco vitelino. Debido a que el extremo del pediculo de fijacion unido al amnios se ha desplazado, ahora se encuentra a nivel del extremo caudal del disto embrionario y se continua con la parte no diferenciada de su hoja mesodermica. En el tp anterior hablamos de los 3 tipos de vellosidades, aca sumamos que las vellosidades secundarias y tercearias reciben el nombre de vellosidades corionicas por poseer los 3 tejidos del corion. Los capilares de las vellsidades corionicas integran una red de vasos sanguineos dispersos por todo el mesodermo, tanto el intraembrionario como el extraemrionario. Esta red se denomina sistema circulatorio primitivo.

Empieza a aparecer una nueva capa celular en la superficie externa del saco corionico llamaza corteza citotrofoblastica. Se formo a partir de las celulas citotrofoblasticas situadas en las puntas de algunas vellosidades tercearias, que atraevsaron el sinciciotrofoblasto y se expancieron entre este y el endometrio para generar laminas epiteliales. Finalmente, estas laminas se unieron entre si y forman la envoltura epitelial continua que caracteriza a la corteza citotrofoblastica. Las vellosidades tercearias que participan en este proceso se conocen como vellosidades de anclaje.

La corteza citotrofoblastica esta perforada por los orificios de las arterias y de las venas endometriales. Como se sabe, estos dos tipos de asos aportan y drenan la sangre materna que circula por la red lacunar. La sangre materna no se mezcla ni entra en contacto con la sangre embrionaria de los capilares de las vellosidades corionicas debido a que entre ambas sangres se interponen cuatro tejidos, los tres del corion mas el endotelio de los capilares. Estos cuatro tejidos forman una barrera llamada membrana placentaria, de la que hablamos en el tp anterior y es muy importante en la nutricion del embrion y en la eliminacion de sus desechos. La reaccion decidual se extiende por todo el endometrio. Ademas, entre este y la corteza citotrofoblastica aparece una capa delgada llamada membrana de nitabuch.

Sistema circulatorio primitivo:

A los 21 dias, el tamaño que alcanza el embrion impide que las sustancias nutritivas destinadas a sus celulas lleguen directamente desde los tjeidos maternos. Por lo tanto, para poder nutrirse el embrion desarrolla un sistema de vasos sanguineos que van desde sus tejidos hasta las vellosidades corionicas, inmersas como vimos en la sangre materna lacunar.

Primero vamos a describir el sistema venoso, cuyo punto de partida esta representado por los capilares de las vellosidades corionicas. Estos capilares se continuan con los del mesodermo de la pared del saco corionico, los cuales se unen entre si y confluyen en un par de vasos de gran calibre: las venas alantoideas o umbilicales. Estas venas avanzan por el pediculo de fijacion, ingresan en el embrion, recorren su mesodermo y desembocan en los esbozos del corazon. El corazon se desarrolla a partir de la hoja viceral de la placa cardiogenica. Sus primeros esbozos son dos conductos (uno a cada lado de la linea media) llamados tubos cardiacos primitivos. Las venas alantoideas desembocan en el extremo causal de estos tubos. En ellos desembocan tambien las venas vitelinas, que son dos venas de reciente formacion generadas en el mesodermo que cubre el saco vitelino.

Los vasos mas importantes del sistema arterial del embrion de tres semanas son las arterias aortas, las cuales nacen del extremo cefalico de los tubos cardiacos primitivos, ingresan en el mesodermo intraembrionario y avanzan por el en direccion al pediculo de fijacion. En su camino al pediculo emiten un par de vasos, las arterias vitelinas, cuyos extremos se unen con los de las venas homonimas.

Volviendo a las aortas, ingresan en el pediculo de fijacion con el nombre de arterias alantoideas o umbilicales. Estas llegan al mesodermo extraembrionario de la pared del saco corionico y se dividen en ramas cada vez mas pequeñas, las cuales ingresan en las vellosidades corionicas y se conetan con los vasos venosos mencionaods al comienzo. La sangre que circula por todo el sistema circulatorio primitivo contien eritrocitos de tran tamaño y con nucleo llamados megaloblastos. El sistema circulatorio es el primero que funciona en el embrion. Inicia su actividad cuando los tubos cardiacos primitivos comienzan a contraerse, hecho que sucede a fines de la tercera semana. La sangre sale de los tubos cardiacos por las aortas y retorna a ellos por las venas umbilicales.

Cambios que suceden entre los dias 14 y 21 del desarrollo:

- Formacion del sistema circulatorio: los primeros vasos sanguineos comienzan a formarse partir del dia 18 en el mesodermo esplacnico que cubre al saco vitelino. Alli, algunas celulas llamadas angioblastos se agrupan y forman cordones mazicos denominado islotes de wolff y pander. Despues, debido a que aparecen espacios entre las celulas de los cordones, estos se convierten en tubos. Las celulas perifericas de los tubos generan el endotelio de los futuros vasos sanguineos, mientras que las interiores se transforman en megaloblastos, es decir, en los globulos rojos mas primitivos del embrion. Los esbozos de los vasos crecen por sus extremos, se ramifican y se conectan con sus vecinos, lo que da lugar a un aumento cada vez mayor del numero y de la longitud de los vasos. Mediante un proceso similar, en una etapa posterior se generan vasos sanguineos en todo el mesodermo, tanto en el intraembrionario como en el extraembrionario.
- Gastrulacion: el endodermo intraembrionario y el mesodermo intraembrionario derivan del epiblasto, parte de cuyo eje medio anteroposterior esta ocupado por la linea primitiva y por la fosita primitiva. Estas dos estructuras causan un proceso muy complejo llamado gastrulacion, cuyas principales consecuencias se registran por debajo del epiblasto. Debe recordarse que la linea primitiva es un canal situado en el sector causal del disco embrionario. Su extremo cefalico coincide con una fosita primitiva y, al igual que esta, se forma por la invaginacion de las celulas epiblasticas del lugar. Ademas, en torno de la fosita las celulas epiblasticas crean una elevacion llamada nodulo de hensen.

  Las celulas epiblasticas mas tempranamente invaginadas en la linea primitiva llegan hasta el hipoblasto, se insertan entre sus celulas y de a poco las sistituyen. La nueva hoja embrionaria que se forma, derivada del epiblasto, recibe el nombre de endodermo. La mayor parte de las celulas que se invaginan en la line primitiva se situan entre el epiblasto y el endodermo y se deslizan lateralmente en direcciones opuestas. Este movimiento se denomina divergencia y forma la tercera hoja del disco embrionario: el mesodermo intraembrionario, integrado por ahora por dos lamina epiteliales laterales, una que se halla a la derecha y otra que se halla hacia la izquierda de la linea media. Luego se produce la elongacion de ambas laminas, es decir, su propagacion hacia el extremo cefalico del disco. Finalmente, las laminas derecha e izquierda convergen por delante de la membrana bucofaringea y se fusionan entre si.

  Cabe señalar que el movimiento de divergencia hace que las hojas mesodermicas laterales alcancen los bordes derecho e izquierdo del disco embrionario, se unan con el meso extraembrionario e intervengan en su desarrollo.

  Algo importantisimo que pasa en este momento es que, a nivel de la fosita primitiva, las celulas epiblasticas se invaginan omo en la linea primitiva y se elongan omo las laminas eppiteliales laterales. Llegan hasta el tope que les impone la membrana bucofaringea y dan lugar a un cordon macizo denominado notocorda, localizado en el eje cefalocaudal del disco embrionario, entre las laminas mesodermicas derecha e izquierda. Debe agregarse que las primeras celulas que se invaginan en la fosita primitiva quedan separadas de la notocorda y dan origen a la lamina precordal.

  El desplazamiento ordenado de las celulas del epiblasto en direccion a la linea primitiva y a la fosita primitiva (con el proposito de invaginarse) se denomina epibolia. Si bien las celulas epiblasticas desaparecen de la superficie a medida que se invaginan, otras las reemplazan y ocupan los lugares que quedan vacante a causa de la epibolia, para lo cual se multiplican antes de invaginarse. El epiblasto adquiere el nombre de ectodermo apenas finaliza la gastrulacion.

  Al principio la linea primitiva es corta pero pronto comienza a alargarse, no obstante, su extremo cefalico (la fosita primitiva) nunca llega a sobrepasar la zona central del disco embrionario. A partir del dia 17, la linea primitiva vuelve a acortarse debido a que la fosita

retrocede hacia el extremo caudal del disco. A medida que la fosita retrocede, la notocorda se alarga y el dia 21 ocupa casi toda la linea media del mesodermo. Se dijo que la notocorda es un cordon mesoermico macizo. Sin embardo, debido a que la fosita primitiva ingresa en ella se convierte en un tubo llamado conducto notocordal cuya pared ventral desaparece junto con el endodermo subyacente. Como consecuencia, de esto ultimo, el conducto notocordal se acorta. El tramo que persiste se llama conducto neuroenterico y comunica la cavidad amniotica con el saco vitelino. Debido a que este conducto se forma el dia 17 y para esa fecha no existe el sistema circulatorio, se cree que facilita el transporte de sustancias nutritivas entre ambas cavidades, ya que evita su pasaje a traves de las tres hojas epiteliales del disco. Finalmente, la parte reabsorbida del endodermo se repara, el conducto neuroenterico se ocluye y la notocorda vuelve a ser un cordon macizo interpuesto entre el ectodermo y el endodermo.

- Diferenciacion primitiva del mesodermo intraembrionario: antes de que concluya la tercer semana de desarrollo, la linea primitiva (antes de desaparecer) continua generando mesodermo en el extremo caudal del disco embrionario aunque a muy baja velocidad. Entre tanto, la parte ya formada del mesodermo intraembrionario se diferencia y origina la placa cardiogenica, los mesodermos laterales, los somitomeros, los somitas y los gononefrotomos. Ademas, la laminacion de las placas cardiogenica y de los mesos laterales da lugar a las hojas parietales y viscerales que delimitan el celoma intraembrionario. El mecanismo de formacion de los somitomeros se da a cada lado de la notocorda y en sucesion cefalocaudal, de unos veinte bloques mesodermicos unidos entre si. A diferencia de los primeros siete que permanecen unidos y adquieren el nombre de somitomeros, el octavo par se separa y da lugar al primer par de somitas. Luego, el noveno par hace lo mismo y se convierte en el segundo par de somitas y asi sucesivamente. Mientras tanto, a cada lado y en posicion caudal al vigesimo bloque se van formando (siempre en sucesion cefalocaudal) otros veintinueve a treinta y un bloques mesodermicos unidos entre si, los cuales se van separando de a uno por vez y al independizarse el ultimo se completa el numero de somitas.

Nutricion del embrion:

Una vez formado el sistema circulatorio, las sustancias nutritivas destinadas al embrion son provistas por la sangre materna que circula por la red lacunar. Estas sustancias atraiesan la membrana placentaria y pasan a la sangre embrionaria que circula por los capilares de las vellosidades corionicas, desde donde son conducidas hasta el disco embrionario y sus anexos por medio de las venas umbilicales. Simultanemente, los desechos metabolicos producidos por el embrion son transladados por las arterias umbilicales hasta als vellosidades corionicas. Alli atraviesan la membrana placentaria (en direccion contraria a la seguida por las sustancias nutritivas) y se vuelcan en la sangre materna de la red lacuna. Entonces, como se ve, existen dos circulaciones sanguineas simultaneas, una materna (uteroplacentaria) y otra embrionaria. La primera aparece al rededor del dia 14 de desarrollo y la segunda una semana despues.

Patologias:

- Abortos tempranos: en esta etapa de gestacion, los abortos pueden producirse por cualquiera de las causas estudiadas antes. Debido a que transcurrio solo una semana desde el dia en que la mujer debio comenzar a menstruar, estos abortos se confunden con menstruaciones retrasadas.

Derivados de las hojas epiteliales del embrion:

- Derivados ectodermicos: epidermis, melanocitos, glandulas sebaceas y sudoriparas, pelos, uñas, glandulas mamarias, sistema nervioso central y periferico, retina y las cosas del ojo, glandulas lagrimales, piamadre y aracnoides, glandula pineal, hipofisis, celulas parafoliculares de la tiroides, oido externo e interno, cavidades nasales, parte de la cavidad bucal, glandula parotida, valvulas semilunares del corazon, parte distal del conducto anal, de los tractos urinarios y del genital, medula suprarrenal, craneo y tejido conetivo.
- Derivados mesodermicos: dermis, musculo liso y estriado, tejido conectivo, cartilaginoso y oseo, sistema cardiovascular, sangre, pericardio, pleuras y peritoneo, ganglios linfaticos, bazo, corteza suprarrenal, sistema reproductor masculino y femenino, utero, riñon, ureter, piamadre, aractonides y duramadre, esclerotica y coroides.
- Derivados endodermicos: parte de la cavidad vucal, glandulas submaxilar y sublingual, lengua, faringe, laringe, sistema respiratorio, sistema digestivo, oido medio, timo, glandulas paratiroides y tiroides, vejiga, uretra, prostata, utero, vagina.

CUARTA Y QUINTA SEMANA DEL DESARROLLO.

CUARTA SEMANA

Las causas que llevan a las transformaciones que ocurren en esta semana son: 1) el embrion crece aceleradamente; 2) regiones del cuerpo embrionario cambian de posicion; 3) aparecen los esbozos de casi todos los organos tejidos y organos del cuerpo. Estos procesos tiene lugar en forma simultanea. A los 28 dias el saco corionico es de 20mm y el largo del cuerpo del embrion es e 4mm. El ritmo de crecimiento siguio siendo importante aunque menor que el de las semanas anteriores. El saco corionico continua formando la esfera de mayor tamaño, en cambio, la esfera pequeña (compuesta por el embrion, la cavidad amniotica, y el saco vitelino) se presenta en el interior del saco corionico muy cambiada.

Saco corionico:

Este ahora sobresale un poco mas de la cavidad uterina, aunque en realidad no se halla en su interior sino dentro del endometrio. La desidua (el endometrio modificado por el embarazo) continua con su clasificacion: 1) decidua basal: entre el saco corionico y el miometrio. 2) decidua capsular, entre el saco corionico y la cavidad uterina. 3) decidua parietal, que abarca el resto de la mucosa uterina. A medida que el saco corionico aumenta de volumen, la decidua capsular se acerca a la parietal. Como consecuencia la cavidad del utero se reduce progresivamente y desaparece en una etapa ulterior. Nueas vellosidades originadas por la ramificacion de otras mas antiguas se distinguen en uno de los polos del saco corionico, el vinculado a la decidua basal (antiguo polo embrionario). Este sector de la pared del saco pasa a denominarse corion velloso. En cambio, el resto del saco corionico, asociado a la decidua capsular adquiere el nombre de corion calvo debido a la escasa cantidad y al menor tamaño de sus vellosidades. Como ya vimos, el corion velloso (de origen embrionario) y la decidua basal (de origen materno) son las estructuras precursoras de la placenta. La pared muscular del utero (miometrio) se adapta al crecimiento del saco corionico y tambien crece. Lo sigue haciendo hasta el fin del embarazo.

Embrion – Cavidad amniotica – Saco vitelino:

El conjunto de estas 3 cosas (esfera de mayor tamaño) experimento grandes cambios. Los mas notables corresponden al embrion que dejo de ser una estructura plana discoidal y se convirtio en un cuerpo cilindrico hueco, cuya pared conserva las 3 capas epiteliales del embrion de 21 dias: ectodermo, mesodermo y endodermo. La mas profunda es la endodermica y reviste un conducto central: el intestino primitivo. El plegamiento, se produce a lo largo y a lo ancho del embrion plano, lo cual lo convierte en un cuerpo cilindrico. Ademas el plegamiento provoca grandes cambios en los anexos extraembrionarios, en particular, en el saco vitelino, en el pediculo de fijacion y en la cavidad amniotica. Asi, el saco vitelino, que en el embrion plano constituia la hemiesfera ventral del disco plano, ahora es proporcionalmente mas pequeño y esta conectado con el intestino primitivo mediante un tubo corto, el conducto vitelino. El pediculo de fijacion, antes en el extremo caudal del disco embrionario, en esta etapa nace de la pared ventral del cuerpo cilindrico, al lado del conducto vitelino.

Juntos, el pediculo de fijacion y el conducto vitelino son envainados por una parte del amnios, lo que da origen al cordon umbilical primitivo, el nuevo tallo que vincula al embrion con la pared del saco corionico. Despues de envolver el cordon umbilical, el amnios forma toda la pared de la esfera de menor tamaño, no solo su mitad dorsal. En conseuencia, la cavidad amniotica (llena de liquido amniotico) rodea al ambrion por todos lados. Debe agregarse que el celoma extraembrionario (que ahora ocupa el espacio comprendido entre la cara interna del saco corionico y la cara externa del amnios) redujo su tamaño.

En resumen, cuando el embrion tiene 4 semanas de vida sigue estando integrado por dos esferas, una mayor (el saco corionico) y otra menor (la cavidad amniotica). En el interior de esta ultima se encuentra el cuerpo cilindrico del embrion, que prende de la pared del saco corionico mediante el cordon umbilical primitivo, compuesto por el pediculo de fijacion y el conducto vitelino.

Aspecto externo:

El cuerpo del embrion (con dorso convexo) esta envuelto en la piel prmitiva, constituida por el ectodermo superficial y por la capa subyacente de mesodermo. Según de que region de la piel se trate, esta capa de mesodermo, deriva de los somitomeros, de los somitas o de la hoja parietal del mesodermo lateral. La piel primitiva es muy delgada y deja ver algunas estructuras situadas por debajo (por ejemplo los somitas). En la region precursora de la cara y del cuello, en los lados derecho e izquierdo aparecen varias depresiones ectodermicas llamadas surcos bronquiales, entre los cuales se distinguen los arcos branquiales, estructuras que como los somitas, hacen relieve en el ectodermo. Inicialmente existen seis pares de arcos branquiales, los pares quinto y sexto son rudimentarios y desde el exterior solo se ven los tres primeros. Cada arco del primer par se divide en dos sectores, denominados proceso maxilar y proceso mandibular (el segundo esta caudal al primero y se une en la linea media con su similar del lado opuesto).

La region mas cefalica de la cara esta representada por una estructura mesodermica impar llamada proceso frontonasal. En el centro de la cara se observa el estomodeo o boca primitiva, que es una depresion ectodermica limitada pro las estructuras citadas anteriormente: el proceso frontonasal en el lado cefalico, los procesos maxilares la izquierda y a la derecha y los procesos mandibulares (fusionados entre si) en el lado caudal. El estomodeo participa en la formacion de la boca definitiva.

En el fondo del estomodeo se encuentran los restos de la membrana bucofaringea, rota recientemente. Su rotura permite la comunicación de la cavidad amniotica con el intestino primitivo, de modo que a partir de ahora el liquido amniotico no solo baña la superficie externa del embrion sino tambien el endodermo intestinal. Por encima del estomodeo aparecen las placodas olfatorias, que son dos engrosamientos del ectodermo que cubre al proceso frontonasal. Mas cefalicamente se distingue otro par de engrosamientos ectodermicos, las placodas cristalinianas. Estan asociadas con las vesiculas opticas, las cuales, como se vera, nacen del tubo neural. Cerca del primer par de surcos branquiales se encuentran las fositas auditivas, que se trata de dos pequeñas invaginaciones ectodermicas (una a cada lado) que crecen en el mesodermo subyacente, en direccion al tubo neural.

En sintesis, la cara ya posee los esbozos de casi todos sus componentes: la frente y la nariz (proceso frontonasal), la boca (estomodeo), las mejillas (procesos maxilares), la mandibula (procesos mandibulares), los ojos (placodas cristalinianas), los organos del olfato (placodas olfatorias) y los oidos (fositas auditivas). En el lado ventrl del cuerpo puede observarse el relieve del corazon, que es muy prominente. Esta situado en posicion caudal con respecto a los procesos mandbulares. Mas caudalmente se observa el cordon primitivo (compuesto pro el conducto vitelino, el periculo de fijacion y el amnios). En el extremo distal del conducto vitelino se encuentra el saco vitelino cuyo tamaño se redujo en forma considerable. El conducto y el saco permanecen cubiertos por el mesodermo extraembrionario esplacnico, que aloja a los vasos vitelinos. Al igual que la semana anteior, el pediculo de fiacion contiene la alantoides y los vasos umbilicales. La insercion del cordon umbilical primitivo en la pared ventral del embrion (ombligo) es a la vez el limite entre el amnios y el ectodermo embrionario (union amnioectodermica).

En el interior del cordon, en torno del conducto vitelino se distingue el celoma umbilical (este celoma es lo que queda de la comunicación entre el celoma intraembrionario y el celoma extraembrionario).

Mas caudalmente aparece el proctodeo. En el fondo de esta depresion ectodermica se observa la membrana cloacal (todavia intacta) interpuesta entre la cavidad amniotica y el intestino primitivo. El proctodeo participa en la formacion del conducto anal. A los lados del proctodeo, se encuentran los pliegues uretrales y los pliegues genitales, cuyos extremos cefalicos se hallan precedidos por una eminencia impar que se denomina tuberculo genital. Se trata de proliferaciones mesodermicas que hacen relieve en el ectodermo. Los pliegues y el tuberculo constituyen los rudimentos de los futuros organos genitales externos. Finalmente en el extremo caudal del cuerpo se encuentra la cola. Estructura transitoria que se dobla hacia el proctodeo y lo oculta.

Tubo neural:

Este se localiza entre el ectodermo superficial y la notocorda, de modo que ocupa la region dorsal del embrion. En su parte cefalica presenta tres dilataciones sucesivas: vesiculas encefalicas llamadas prosencefalo, mesencefalo y romboencefalo. La parte restante del tubo neural es de diametro menor y casi uniforme y se denomina medula espinal. el tubo posee dos acodaduras, una a nivel del mesencefalo y otra entre el romboencefalo y la medula. Se llaman respectivamente pliegue mesencefalico y pliegue cervical. En el epitelio de las paredes laterales del prosencefalo se forman sendas placodas las cuales se convierten en las evaginaciones huecas llamadas vesiculas opticas, las cuales crecen hacia el ectodermo superficial y toman contacto con las placodas cristalinianas. Debido a que la parte distal de las vesiculas opticas crece mas rapidamente que la parte proximal, esta permanece estrecha y se convierte en el pediculo optico. Tambien se descubren los dos esbozos precursores de la glandula hipofisis, el de la neurohipofisis es un brote maczo pequeño que emerge del piso del prosencefalo y el de la adenohipofisis es una evaginacion ectodermica hueca que nace del techo del estomodeo y se llama bolsa de rathke. Cerca de esta, en el endodermo del intestino primitivo (por detrás de la membrana bucofaringea) se forma otra evaginacion hueca, la bolsa de seessel. Si persiste puede originar un tumor en la vida postnatal.

Crestas neurales:

A ambos lados del tubo neural, desde el mesencefalo hasta el extremo caudal de la medula se observan dos cordones macizos llamadas crestas neurales. Se originan en el tubo neural y son precursoras de estructuras muy variadas entre las que se destacan el sistema nervioso periferico, las celulas cromafines de la medula suprarrenal, los melanocitos de la piel, la dentina de los dientes, las celulas parafoliculares y el rejido conectivo de la glandula tiroides, el tejido conectivo de las glandulas paratiroides y del timo, parte de los tejidos conectivos y de la cabeza y cuello, etc.

Notocorda:

Es un cordon mesodermico que se encuentra por debajo de la cara ventral del tubo neural (entre este y el intestino primitivo), desde la neurohipofisis hasta el extremo caudal de la medula espinal la mayor parte de la ntocorda involuciona. Los sectores que subsisten intervienen en la formacion de la base del craneo y de los discos intervertebrales.

Arcos branquiales:

Al tiempo de que el cuerpo del embrion se hace cilindrico, el mesodermo de los somitomeros se expande rapidamente, cubre el dorso de las vesiculas encefalicas y rodea la faringe a la que le forma una envoltura. Ademas lo invaden las crestas neurales cefalicas y (al igual que el tejido derivado de estas ultimas) se diferencia y convierte en mesenquima. El termino mesenquina hace referencia al tejido conectivo mesenquimatoso del embrion temprano, compuesto por celulas pequeñas y por una matriz extracelular amorfa con escasas fibras reticulares. Este tejido se genera en todos los sectores del mesodermo intraembrionario (no solo en el de los somitomeros). Como se acaba de mencionar, en su formacion participan tambien las crestas neurales cefalicas, de modo que el mesenquima deriva del mesodermo y de una pequeña fraccion del ectodermo. A partir del mesenquima se forman todos los tejidos conectivos que posee el organismo.

Respecto al mesenquima que envuelve la faringe, en el lado dorsal, junto con el extremo cefalico de la notocorda y los esclerotomas ded los somitas occipitales forma (entre la faringe y el tubo neural) el tejido precursor de los huesos de la base del craneo. En el lado ventral y a los costados de la faringe, el mesenquima se segmenta transversalmente en seis pares de barras macizas llamadas arcos branquiales. Estas barras no se separan del todo, pues una lamina de mesenquima las mantiene unidas. Anteriormente se dijo que los arcos branquiales generan los relieves de las estructuras primitivas de la cara y del cuello.

Somitas:

Son bloques independientes de mesodermo situados a ambos lados del tubo neural y de la notocorda. Al ser una caracteristica llamativa en el cuerpo del embrion, entre los dias 20 y 30 dias se lo denomina periodo somatico. De acuerdo con su ubicación, los somitas se clasifican en occipitales, cervicales, toracicos, lumbares, sacros y coccigeos. Tan pronto se forma cada somita, se divide en dos partes, denominadas escletoroma y dermatomiotoma. Esta ultima se subdivide en otras dos llamadas dermatoma y miotoma. Los escletoromas se generan en la region ventromedial de los somitas y los dermatomiotomas en la region dorsolateral.

Los esclerotomas migran hacia la notocorda y se transforman en los esbozos de las vertebras y de los discos intervertebrales. Los esclerotomas de las somitas occipitales y toracidos participan tambien en la formacion de la base del craneo y de las costillas, respectivamente. Los dermatomas derivan del sector externo de los dermatomiotomas y se dispersan por debajo del ectodermo de la region dorsal del cuerpo, donde se convierten en la dermis de la piel. Los miotomas se forman en el sector interno de los dermatomiotomas y dan oriigen a los musculos voluntarios del dorso.

Cavidades corporales:

En el embrion de 21 dias, el celoma intraembrionario (contenido entre las hojas parietales y viscerales de la placa cardiogenica y de los mesodermos laterales) se divide en los sectores llamados pericardico, pleural y peritoneal, los cuales forman una sola cavidad con forma de horquilla. A los 28 dias el celoma intraembrionario cambia totalmente ya que sus tres sectores adquieren las formas basicas de las cavidades corporales definitivas y se distinguen los rudimentos de la cavidad pericardica, de las cavidades pleurales y de la cavidad peritoneal. Entonces, las hojas mesodermicas que las delimitan se asocian con los organos correspondientes (corazon, pulmones, tubo intestinal, crestas genitales). Ahora vamos a ver como evoluciona cada celoma intraembrionario.

- Celoma pericardico: se transforma en una caidad esferica (cavidad pericardica) situada en la region ventral del cuerpo, entre el estomodeo y el cordon umbilical. Sus paredes se denominan pericardio parietal y pericardio visceral, y derivan de la hoja parietal y visceral de la placa cardiogenica, respectivamente. En el polo caudal de la cavidad pericardica, el pericardio parietal genera una masa mesodermica que lleva el nombre de septum transverso.
- Celoma pleural: los celomas pleurales se convierten en un par de tubos llamados conductos pericardioperitoneales o cavidades pleurales, tendidos entre la cavidad pericardica y la cavidad peritoneal. Estos conductos flanquean el tramo del intestino primitivo que da origen a lo pulmones. Una vez que se forman las cavidades pleurales, las hojas parietales y las hoas viscerales de los mesodermos laterales pasan a llamarse pleuras parietal y pleuras viscerales respectivamente. Las pleuras viscerales acompañan la evolucion de los esbozos de los pulmones y las pleuras parietales quedan debao del ectodermo, con el cual forman la pared del torax.
- Celoma peritoneal: ambos se unen entre si y forman la cavidad peritoneal en torno al intestino primitivo. Las hojas parietales y viscerales de los mesodermos laterales adquieren los nombres de peritoneo parietal y de peritoneo visceral respectivamente. El peritoneo parietal permanece unido al ectodermo y ambos forman la pared abdominal. En cambio, el peritoneo visceral envuelve al intestino primitivo y da origen a sus paredes musculoconectivas. Ademas de envolver al tubo intestinal, las dos hojas discerales se adosan entre si y forman los mesos, dos membranas peritoneales (una forsal y otra ventral) tendidas entre el tubo digestivo y la pared corporal. Los mesos sostienen el intestino primitivo en el interior de la cavidad peritoneal y la dividen en dos mitades, una derecha y otra izquierda. Debido a que la mayor parte del meso ventral desaparece, las dos hemicavidades se comunican (de modo que resulta una sola cavidad peritoneal) y el intestino se sostiene unicamente por el meso dorsal. Las conexiones entre los celomas intraembrionarios y extraembrionarios, a los 28 dias se reducen a una pequeña y unica comunicación situada del lado ventral del embrion, mas precisamente alrededor del conducto vitelino, dentro del cordon umbilical. Esta nueva conexión se llama celoma umbilical y conecta el celoma extraembrionario con la cavidad peritoneal.

Intestino primitivo:

Se extiende desde la membrana bucofaringea hasta la membrana cloacal, en posicion vertical respecto a la notocorda. Para facilitar el estudio se divide en 5 sectores denominados faringe, intestino anterior, intestino medio, intestino posterior y cloaca. Cada uno se describe junto con su mesodermo que los envuelve.

La faringe es el sector mas cefalico del intestino primitivo. Posee la forma de una piramide, cuya base y vertice corresponden respectivamente a la membrana bucofaringea (rota recientemente) y al extremo faringeo caudal. La faringe esta envuelta por una vaina de mesodermo dividida en seis arcos branquiales, los cuales modelan sus paredes laterales y su piso. Asi a cada lado la pared de la faringe presenta cinco dilataciones sucesivas llamadas bolsas faringeas. Las bolsas del quinto par son rudimentarias y estan asociadas con las del cuarto par. Cada bolsa faringea se expande entre el mesodermo de dos arcos branquiales sucesivos (la primera bolsa queda entre los arcos primero y segundo). El endodermo del fondo de cada bolsa faringea se asocia con el ectodermo de un surco branquial, aunque entre el endodermo y el ectodermo existe una delgada lamina de mesodermo, que es la que une los arcos branquiales entre si. Los organos que se forman a partir de las bolsas faringeas aparecen durante la quinta semana de desarrollo.

El piso de la faringe presenta las estructuras que pronuncian el desarrollo de la lengua. Proliferacones mesodermicas derivadas de la parte ventral de los arcos branquiales y que hacen relieve en el endodermo. Se distinguen cuatro relieves: 1) dos protuberancias linguales laterales, derivadas de los procesos mandibulares del primer par de arcos branquiales; 2) el tuberculo impar da igual origen; y 3) la eminencia hipobranquial que se desarrolla con el concurso de los arcos segundo, tercero y parte del cuarto.

En un punto situado entre el tuberculo impar y la copula, el endodermo da origen al esbozo de la glandula tiroidea. Es una evaginacion hueca que crece en direccion caudal en el espesor del mesodermo ventral de los arcos branquiales. Mas caudalmente, en el piso de la faringe aparece la protuberancia epiglotica. Se forma en el lado ventral de los cuartos arcos branquiales y es el esbozo de la epiglotis. En el extremo caudal de la faringe (vertice de la piramide), detrás de la protuberancia epiglotica nace el esbozo laringotraqueal, el cual crece en direccion caudal, delante del sector del intestino anterior que da origen al esofago. Es la estructura endodermica precursora de la laringe y de la traquea. Del extremo distal del esbozo laringotraqueal nacen las dos evaginaciones llamadas brotes broncopulmonares, que son los esbozos de los bronquios y de los pulmones.

El esbozo laringotraqueal se encuentra en medio de las cavidades pleurales. Sus brotes broncopulmonares se asocian con las respectivas pleuras viscerales y para desarrollarse y crecer utilizan el espacio que ganan las cavidades pleurales a medida que se expanden. La unica estructura que se diferencia en el techo de la faringe es la bolsa de seessel. Finalmente de la faringe primitiva derivan una parte de la boca (la otra deriva del estomodeo) y toda la faringe primitiva.

Ahora pasamos al intestino anterior. El limite cefalico de este esta situado por debajo del lugar de origen del esbozo laringotraqueal. Del intestino anterior derivan el esofago, el estomago y una parte del duodeno. Excepto la parte inicial del esofago, estos tres organos estan

rodeados por las hojas derecha e izquierda del peritoneo visceral, que forman los mesos (tanto los dorsales como los ventrales) llamados mesoesofago, mesogastrio y mesoduodeno. En esta semana se desarrolla el primer esbozo del pancreas, el esbozo dorsal del pancreas, que marca el limite entre el intestino anterior y el intestino medio. Casi a la misma altura, pero a partir de la pared ventral del duodeno, se origina el esbozo hepatico que es una evaginacion hueca que crece en direccion cefalica, primero en el espesor del meso ventral y despues en el interior del septum transverso. Entonces, este es una masa mesodermica que se desarrolla en el paricardio parietal del polo caudal de la cavidad pericardica.

El intestino medio da origen al intestino delgado (con excepcion del segmento del duodeno descripto antes) y a una parte del intestino grueso. Su ppared ventral se encuentra parcialmente abierta porque en ella desemboca el conducto vitelino. A nivel del intestino delgado y del intestino grueso, el meso dorsal del intestino medio se llama mesenterio y mesocolon respectivamente. Aquí, el meso ventral no existe porque desaparece apenas se forma.

El intestino posterior genera la parte restante del intestino grueso y su extremo caudal se continua con la cloaca. Tampoco aquí existe el meso ventral.

La cloaca es la porcion mas caudal y de mayor diametro del intestino primitivo. Da origen al recto, a una parte del conducto anal y a varios organos de los sistemas urinario y genital. Un sector de su pared endodermica se adosa al ectodermo superficial y ambos epitelios forman la membrana cloacal, la cual se interpone entre la luz del intestino y el liquido amniotico que baña el proctodeo. Mas cefalicamente, nace la alantoides, que como se vio ingresa en el pediculo de fijacion.

Crestas urogenitales:

Los gononefrotos del embrion de 21 dias cambiaron de lugar y su morfologia es mucho mas compleja. En el embrion de 28 dias se localizan por detrás de la pared dorsal de la cavidad peritoneal (a ambos lados del mesenterio) y componen un par de cordones longitudinales llamados crestas urogenitales, cuyos relieves sobresalen en el interior de la cavidad peritoneal. Mas aun, cada cresta se subdivide en dos crestas menores: la que queda al lado del mesenterio se llama cresta genital; la mas alargada, cresta urinaria.

Las crestas urinarias se extienden desde el esofago hasta la cloaca. Estan constituidas por tres segmentos sucesivos denominados pronefros, mesonefros y metanefros, los cuales se diferencian no solo por los lugares que ocupan sino tambien por la evolucion que siguen. Los sectores pronefricos y mesonefricos son reconocidos por un tubo longitudinal llamado conducto mesonefrico de wolff, cuyo extremo distal desemboca en la cloaca. Antes de desembocar en la cloaca, el conducto mesonefrico emite una evaginacion hueca denominada brote ureteral que penetra en el metanefros y se ramifica.

El pronefros es el segmento cefalico de la cresta urinaria, luego desaparece sin dejar rastros. El mesonefros ocupa la porcion intermedia de la cresta urinaria. Desarrolla varios tubos transversales pequeños llamados tubulos mesonefricos, cuyos extremos laterales desembocan en el conducto de wolff. En cambio sus extremos mediales se asocian con vasos sanguineos nacidos de la arteria aorta. La evolucion de los tubulos mesonefricos y los conductos de wolff es diferente en los embriones masculino y femenino. En el primero, se convierten en los conductos excretores de los testiculos, mientras que en los embriones femeninos involucionan hasta desaparecer. El metanefros es el segmento caudal de la cresta urinaria. Tambien desarrolla tubulos (tubulos metanefricos), los cuales difieren de los mesonefricos porque no desembocan directamente en el conducto de wolff sino en las ramas del brote ureteral. Los metanefros y los brotes ureterales son las estructuras precursoras de los riñoes y de los conductos de drenaje de la orina. Asi los tuulos metanefricos y las ultimas ramas de los brotes ureterales forman los tubulos uriniferos (nefronas y tubulos colectores), los cuales junto con los vasos sanguineos nacidos de la aorta componen las undades morfofuncionales basicas de los riñones. Las partes restantes de los brotes ureterales se convierten en los calices menores, mayores, pelvis renal y el ureter, es decir, en los conductos de drenaje de la orina.

La crestas genitales son mucho mas cortas que las urinarias. Estas constituyen los esbozos de las gonadas (testiculos u ovarios). No alcanzan ni siquiera el largo de los mesonefros que son los unicos segmentos de las crestas urinarias con los cuales se relacionan. Aparte del mesodermo del gononefrotomo, en la composicion de la cresta genital interviene el epitelio del peritoneo visceral que la cubre conocido como epitelio celomico. Ademas, luego, se le incorporan las celulas germinativas primitivas, antecesoras de los gametos (espermas u ovulos). Estas celulas provienen del endodermo del saco vitelino vecino a la alantoides. Para llegar a las crestas genitales primero avanzan por el peritoneo que envuelve al intestino y luego por el meso dorsal. Cuando el embrion tiene apenas cuatro semanas ya ha generado las celulas con las cuales procreara a su descendencia.

Sistema circulatoria:

Cuando el embrion ingresa en la cuarta semana del desarrollo posee un solo corazon tubular, en reemplazo de los dos tubos cardiacos primitivos presentes en el disco embrionario trilaminar. Ademas, el corazon se encuentra en el interior de la cavidad periardica, situada entre el estomodeo y el cordon umbilical, en el lado ventral del cuerpo cilindrico. Debe recordarse que la cavidad pericardica esta limitada por las hojas viscerales y parietales del pericardio y que en el polo caudal de la segunda se desarrolla el septum transverso, cuyo meso es invalido por el esbozo hepatico. El corazon tubular presenta las siguientes caracteristicas:

- Su pared esta compuesta por tres capas concentricas denominadas endocardio, miocardio y epicardio. Las 3 se forman a partir del pericardio visceral.
- Se encuentra libre en el interior de la cavidad pericardica, ya que aunque tuvo mesos (mesocardios), estos desaparecen apenas se forman.

- Desarrolla cuatro dilataciones sucesivas llamadas (desde el extremo cefalico al extremo caudal) bulbo cardiaco, ventriculo, auricula y seno venoso.
- Debido a que sus extremos estan fijos y a que cuando crece termina siendo mas largo que la cavidad pericardia que lo aloja, el corazon tubular se adapta a esta situacion doblandose sobre si mismo. Asi, el tubo adquiere la forma de S y sus cuatro dilataciones modifican sus posiciones relativas: la auricula para al lado cefalico, el ventriculo al lado caudal, el seno venoso al lado dorsal y el bulbo cardiaco al lado ventral.

Entonces, el corazon del embrion de 28 dias presenta en su cara ventral al ventriculo y al bulbo cardiaco por delante de las mitades derecha e izquierda de la auricula, mientras que en su cara dorsal se localiza el seno venoso, en el que desembocan las venas provenientes de los lados derecho e izquierdo del cuerpo. Ahora pasemos al interior del corazon el cual ya comenzo a tabicarse: la auricula se separa parcialmente del ventriculo debido al crecimiento de dos masas subendocardicas llamadas almohadillas endocardicas, una que nace de la pared dorsal del corazon y otra de la pared ventral. Simultaneamente, la auricula empieza a dividirse en dos mitades mediante un tabique llamado septum primum, que nace de la pared cefalica del corazon y crece en direccion a las almohadillas. En el ventriculo sucede algo similar, ya que de la pared caudal del corazon surge un tabique llamado septum inferius, que tambien crece hacia las almohadillas.

En cuanto a las arterias, en la cuarta semana, las aortas se localizan en el lado dorsal del cuerpo cilindrico y generan las siguientes arterias embrionarias:

1) Arterias carotidas internas, las partes mas cefalicas de las aortas se convierten en las arterias carotidas internas, destinadas al extremo cefalico del embrion;

2) Arcos aorticos, a la altura del corazon, entre las aortas dorsales y el bulbo cardiaco se desarrollan seis pares de vasos sanguineos llamados arcos aorticos, nacen del saco aortico (este es el nombre que recibe la parte distal del bulbo cardiaco), ingresan en el mesodermo de los respectivos arcos branquiales y avanzan por ellos hasta que se encuentran con las aortas con las cuales se conectan. Al igual que los arcos branquiales, los arcos aorticos se identifican con numeros ordinales en sucesion cefalocaudal, a los 28 dias el embrion posee solo los arcos aorticos primero, segundo y tercero, ya que lso tres restantes aparecen en una etapa posterior y el quinto degenera no bien se forma;

3) Arterias intersegmentarias dorsales, nacen de la cara dorsal de las aortas e irrigan el tubo neural y la pared dorsolateral del cuerpo;

4) Arterias segmentarias laterales, nacen de las caras laterales de las aortas e irrigan las crestas urogenitales. Son los vasos que se asocian con los tubulos mesonefricos y metanefricos de las crestas urinarias;

5) Arterias segmentarias ventrales, nacen de la cara ventral de las aortas e irrigan el intestino primitivo y sus esbozos, a los que llegn despues de transitar por el meso dorsal, son antecesoras de las arterias celiaca y mesenterica inferior, la primera destinada a los derivados del intestino anterior y la segunda a los derivados del intestino posterior;

6) Arterias vitelinas, son dos vasos (uno derecho y otro izquierdo) que nacen también de la cara ventral de las aortas, pero que irrigan el saco vitelino. Para llegar a este avanzan por el meso dorsal y luego por el mesodermo que envuelve el intestino medio y el conducto vitelino. Cuando el saco vitelino involuciona, las arterias vitelinas se transforman en la arteria mesenterica superior, destinada a los derivados del intestino medio.

7) Arterias umbilicales, mas caudalmente, las aortas emiten otro par de vasos ventrales. Son estas, las cuales ingresan en el pedículo de fijacion (ahora cordon umbilical) y llegan a la pared del saco corionico.

8) Arteria sacra media, las partes mas caudales de las aortas se fusionan entre si y forman un solo vaso llamado arteria sacra media.

En cuanto a las venas, desde las regiones cefalica y caudal del cuerpo, la sangre es conducida hacia el corazon por las venas cardinales anteriores y por las venas cardinales posteriores, respectivamente. A la altura del corazon, a cada lado ambas venas se unen entre si y forman las venas carinales comunes, los cuales desembocan en el seno venoso del corazon. El embrion posee ademas las venas que recogen la sangre de las crestas urogenitales. Se llaman venas subcardinales y son las unicas que no desembocan en el seno venoso, ya que lo hacen en la parte proximal de las venas cardinales posteriores. Las venas umbilicales no experimentan ningun cambio, como en la semana anterior, drenan la sangre de las vellosidades corionicas , transitan por el pediculo de fijacion y por el cuerpo embrionario y desembocan en el corazon. Lo hacen en el seno venoso por dentro de los conductos de cuvier (o venas cardinales comunes). Las vens vitelinas conducen la sangre desde el seno vitelino hasta el corazon. Antes de llegar a el atraviesan el septum transverso, donde se ramifican en infinidad de capilares (los futuros sinusodes hepaticos) que luego confluyen y forman nuevamente dos venas vitelinas. Estas salen del septum transverso y desembocan en el seno venoso del corazon, por dentro de las venas umbilicales.

La circulacion sanguinea experimento pocas variantes, la del embrion de 28 dias se parece a la del embrion de 21 dias. Asi, la sangre que sale del corazon es transportada por las aortas y sus ramas hacia el cuerpo embrionario, el saco vitelino y el saco corionico, y regresa al corazon por las venas cardinales, las venas vitelinas y las venas umbilicales. Estas ultimas provienen de las vellosidades corionicas y conducen las sustancias nutritivas y el oxigeno hasta las celulas del embrion. Como se dijo, ambos elementos son proporcionados por la sangre materna de la red lacunar, donde se transfieren a la sangre embrionaria de los capilares de las vellosidades corionicas despues de atravesar la membrana placentaria. En cambio los desechos metabolicos y el dioxido de carbono que generan los tejidos embrionarios son conducidos hasta las vellosidades corionicas por las arterias umbilicales y sus ramas. Cuando esos elementos llegan a los capilares de las vellosidades corionicas, se transfieren a la sangre materna de la red lacunar tambien a traves de la membrana placentaria.

los eritrocitos primitivos o megaloblstos se siguen formando en los capilares sanguineos del saco vitelino, aunque ahora se generan tambien a partir de las celulas endoteliales de los capilares de otros sectores el embrion.

Cambios que suceden entre los dias 21 y 28:

- Se forma el tubo neural y las crestas neurales.
- El embrion plano se hace cilindrico
- Diversos organos y estructuras cambian de ubicación
- Se genera el intestino primitivo, el cual es rodeado por los arcos bronquiales y por las hojas viscerales de los mesodermos laterales.
- Se constituyen las cavidades corporales y los mesos.
- Se forma el corazon en el interior de la cavidad pericardica.
- Se desarrolla el cordon umbilical.
- Surgen los esbozos de la mayoria de los organos
- Se expande la cavidad amniotica y el amnios envuelve al embrion por todos lados.

Formacion del tubo neural, de las crestas neurales y de las vesiculas opticas:

Tubo neural: en el embrion de 21 dias, el tejido nervioso esta representado por el surco neural. No obstante, su desarrollo comenzo unos dias antes cuando en el eje longitudinal del disco embrionario, por delante del nodulo de Hensen, aparece en el ectodermo una estructura precedente denominada placa neural. A diferencia de las celulas del resto del ectodermo, que son bajas, las de la placa neural son cilindricas. A medida que el nodulo retrocede y la linea primitiva se acorta, los espacios que dejan son ocupados por la placa neural, que se alarga en direccion caudal. El retroceso del nodulo y el acortamiento de la linea primitiva indican que la notocorda se alarga por debajo del ectodermo. Precisamente, la notocorda es la estructura que induce al ectodermo superficial a que se convierta en tejido nervioso. Entonces, la placa neuran primero genera un surco y despues un tubo situado entre el ectodermo superficial y la notocorda. En el primer termino, el extremo apical de las celulas de la placa se estrecha, lo cual onvierte la placa en un surco. Mientras este cambio progresa, los labios del surco neural se acercan, se independizan del ectodermo superficial y se fusionan entre si, lo cual transforma el surco en un tubo situado por debajo del ectodermo.

Los labios del surco neural no se fusionan simultaneamente en toda su longitud, pues el cierre se inicia en la parte media del cuerpo y progresa en direccion cefalica y caudal. Entre tanto, el tubo neural presenta dos aberturas, denominadas neuroporo anterior y neuroporo posterior que comunican la luz del tubo neural con la cavidad amniotica. El primero se cierra el el dia 25 y el segundo el dia 27. La parte caudal del tubo neural permanece estrecha y forma la medula espinal, en cambio, la parte cefalica del tubo crece rapidamente y genera las tres vesiculas encefalicas (prosencefalo, mesencefalo y romboencefalo) descriptas antes.

Por otro lado, las crestas neurales se forman a partir del tubo neural y se ubican a sus costados. Las vesiculas opticas se forman en las caras laterales del surco neural y del tubo neural, en la region precursora del procensefalo. Cuando el extremo distal de la vesicula optica se acerca al ectodermo superficial, las celulas de este ultimo aumentan de altura y generan la placoda cristaliniana.

Plegamiento del disco embrionario:

El embrion de 21 dias se convierte en un cuerpo cilindrico hueco y se reubican sus estructuras. El disco embrionario experimenta simultaneamente dos tipos de plegamiento, uno en el plano longitudinal y otro en el plano transversal. El primero resulta de la accion mecanica del tubo neural, que se alarga mas que las estructuras embrionarias situadas por debajo. En cambio, el plegamiento transersal se debe a la expansion de los derivados de los somitas, los cuales doblarian los lados del disco embrionario en direccion ventral.

En los extremos cefalico y caudal del disco embrionario se producen los dos tipos de plegamiento, tanto el longitudinal com el transversal. En cambio la parte media del disco se pliega unicamente en el plano transversal.

Plegamiento del extremo caudal del disco: el plegamiento longitudinal y transversal del disco embrionario desplaza el pediculo de fijacion y la membrana cloacal hacia el lado ventral del cuerpo. Antes del plegamiento, el pediculo se halla en posicion caudal respecto a la membrana cloacal, pero despues, ambas estruturas invierten sus posiciones. Habiamos dicho que se formaba el intestino posterior y la cloaca, la membrana cloacal se situa en la cara ventral de la segunda.

Plegamiento del extremo cefalico del disco: la accion conjunta del plegamiento en ambos planos (lon y trans) desplaza la placa cardiogenica, los somitomeros y la membrana bucofaringea hacia el lado ventral del cuerpo. Antes del plegamiento la placa cardiogenica se halla en posicion cefalica respecto a la membrna bucofaringea peor despues estas estructuras invierten sus posiciones. Se forma la faringe y el intestino anterior y la membrana bucofaringea (cuya rotura se produce alrededor del dia 26) se situa en el extremo cefalico de la primera.

En el embrion de 21 dias, los somitomeros se localizan en la concavidad de la placa cardiogenica, al dorso del endodermo. Luego del plegamiento, quedan en posicion cefalica respecto a la placa cardiogenica y en posicion ventral respecto al endodermo. Despues crecen en distintas direcciones, rodean la faringe, cubren el dorso de las vesiculas encefalicas y su mesodermo es invadido por las crestas neurales del extremo cefalico del embrion. Tanto el mesodermo de los somitomeros como el del ectodermo de las restas se convierten en mesenquima.

El mesenquima que rodea la faringe (excepto en su lado dorsal) se segmenta y forma los arcos branquiales. Mientras tanto, debido a que el prosencéfalo crece mucho mas que las estructuras vecinas, el mesenquima que cubre el dorso de las vesiculas encefalicas avanza hacia el lado ventral y forma el proceso frontonasal cuyo crecimiento desplaza a la membrana bucofaringea hacia su porcion definitiva en el centro de

la cara. El mesenquima que se distribuye sobre el dorso de las vesiculas encefalicas deriva del mesodermo de los somitomeros y que el mesenquima del proceso frontonasal deriva del ectodermo de las crestas neurales.

Respecto de la placa cardiogenica, su ubucacion actual deriva del plegamiento longitudinal que se opera en el extremo cefalico del disco embrionario, ya que el plegamiento transversal genera en la placa otros tipos de cambios. Antes de abordarlos debe reconocerse que los tubos cardiacos primitivos se desarrollan en la hoja isceral de la placa y que entre esta y la hoja parietal se encuentra el celoma pericardico. Una de las consecuencias del plegamiento transversal es la union entre si de los tubos cardiacos primitivos en la linea media del cuerpo, lo que genera un solo tubo (el corazon tubular) en el lado ventral de la faringe. Otra consecuencia es la fusion de las dos mitades del celoma pericardico, lo que da lugar a una sola cavidad esferica alrededor del corazon tubular, la cavidad pericardica.

La pared externa de la cavidad pericardica deriva de la hoja parietal de la placa cardiogenica y lleva el nombre de pericardio parietal. En su polo caudal se desarrolla una masa mesodermica llamada septum transverso, que es invadido por el esbozo hepatico. Por su parte, la hoja visceral de la placa da origen a las tres capas de la pared del corazon tubular: endocardio, miocardio y epicardio. El epicardio es el pericardio visceral y constituye no solo la capa externa del corazon sino tambien la pared interna de la cavidad pericardica.

Plegamiento de la parte media del disco: en el embrion plano, el endodermo es el techo del saco vitelino pero a consecuencia del plegamiento de los extremos cefalico y caudal del disco embrionario se convierte en la pared ventral de la faringe, del intestino anterior, del posterior y de la cloaca. Algo similar sucede en la parte medial del disco, donde el plegamiento transversal hace que el endodermo forme la pared ventral del intestino medio. Ademas, el saco vitelino se reduce considerablemente y queda comunicado con el intestino medio a traves de un tubo relativamente estrecho llamado conducto vitelino. Otra consecuencia del plegamiento transversal en la parte media del disco embrionario es la formaciond e la cavidad peritoneal, que nace al fusionarse entre si los celomas peritoneales. Esto ocurre no solo a nivel del intestino medio sino tambien a la altura del intestino anterior y posterior. En esta etapa se observa la desaparicion del meso ventral de los intestinos medio y posterior, y omo ambos quedan rodeados por las hojas viscerales de los mesodermos laterales (peritoneo visceral).

Los celomas pleurales no se fusionan entre si. Se convierten en dos tubos independientes llamados conductos pericardioperitoneales o cavidades pleurales las cuales se situan a los lados del esbozo laringotraqueal. Ademas esos conductos comunican la cavidad pericardica con la cavidad peritoneal.

Evolucion seguida por la notocorda, los somitomeros, los somitas y los gononefrotomos:

- Notocorda: cuando se forma el tubo neural y el intestino primitivo, la notocorda queda interpuesta entre esas dos estructuras.
- Somitomeros: inicialmente, se localizan en la concavidad de la placa cardiogenica pero despues, cuando se forma el cuerpo cilindrico, su mesodermo rodea la faringe y cubre el lado dorsal de las vesiculas encefalicas. Ademas, al igual que el ectodermo de las crestas neurales que lo invaden, ese mesodermo se diferencia en mesenquima.
- Somitas: estas se situan a los lados del tubo neural, de las restas neurales y de la notocorda. Cada somita genera tres tejidos: el esclerotoma, el miotoma y el dermatoma. Los ultimos dos forman un tejido comun: dermatomiotoma.
- Gononefrotomos: abandonan su posicion intermedia entre los somitas y los mesodermos laterales y migran en direccion ventral. Cuando llegan al dorso de la cavidad peritoneal, empujan al peritoneo y forman un par de cordones a los lados del meso dorsal, las crestas urogenitales. Despues ambas crestas se dividen longitudinalmente, por lo que a cada lado se general dos cordones, la cresta urinaria y la genital. El conducto del wolff, cuyo extremo caudal desemboca en la pared endodermica de la cloaca, se desarrolla a lo largo de la cresta urinaria.

Patologia:

- Agenecias: como se vio, en el transcurso de la cuarta semana se general los esbozos de casi todos los tejidos y organos del cuerpo. Si el embrion es expuesto a determinados agentes (directamente o a travez de la madre) o sus celulas contienen ciertos genes alterados, es posible que se interfieran los mecanismos biologicos responsables de la apariciond e alguno de esos esbozos, lo cual frustra su formacion. En consecuencia, el embrion nace sin el tejido o el organo cuya formacion fue afectada.
- Teratomas: los teratomas son tumores que se generan por la persistencia de la linea primitiva en el extremo caudal del embrion, de modo que se localian en la region sacrococcigea y contienen teijdos de origen ectodermico, mesodermico y endodermico incompletamente diferenciados.

QUINTA SEMANA

A los 35 dias, el embrion mide 8 mm y el saco corionico, que crecio mas lentamente, posee un diametro de 25mm. La cavidad del utero esta parcialmente ocupada por el relieve del saco corionico. La decidua capsular sigue estando asociada con el corion calvo y la decidua basal con el corion velloso. Las dos ultimas estructuras componen la placenta, que en el embrion de 35 dias posee mas vellosidades corionicas y una red lacunar mas amplia que la semana anterior. El amnios sigue envolviendo el cordon y forma la pared de la cavidad amniotica, cuyo acercamiento a la pared del saco corionico reduce el volumen del celoma extraembrionario. Este continua comunicando con la cavidad peritoneal por medio del celoma umbilical.

Embrion:

Aspecto externo: bañada por liquido amniotico, la pared del embrion esta constituida por la piel primitiva y por los musculos superficiales. La epidermis deriva del ectodermo superficial, mientras que la dermis y los musculos derivan del mesodermo subyacente. De acuerdo a la region corporal, el mesodermo pertenece a los arcos branquiales, a los somitas o a la hoja parietal de los mesodermos laterales. Su aspecto es mas humano comparado con el de la semana anterior. Todavia se pueden ver los relieves de los somitas. Como conseuencia del crecimiento que experimento la parte cefalica del tubo neural, el tamaño de la cabeza es muy grande. Debido a la intensa flexiond el cuerpo, la cara esta en contacto con el relieve hepatocardiaco que es muy prominente.

Debido a la flexion y longitud, la cola oculta totalmente el proctodeo y esta en contacto con el cordon umbilical. El proctodeo, la membrana cloacal y los esbozos de los genitales externos cambiaron muy poco. A partir de proliferaciones de la hoja parietal de los mesodermos laterales, en los flancos del tronco se forman los esbozos de los miembros superiores y de los miembros inferiores, los primeros a la altura del relieve hepatocardiaco y los segundos a la altura del proctodeo.

En la pared ventral del cuerpo aparecieron los esbozos de las glandulas mamarias. Se trata de dos cordones ectodermicos llamados rebordes mamarios, los cuales se extienden (uno a cada lado de la linea media) desde la zona precursora de la axila hasta la futura region inguinal.

Las fositas auditivas (es decir, los esbozos de los oidos internos) no se ven desde el exterior debido a que se independizaron del ectodermo superficial y se convirtieron en vesiculas auditivas. Estas reciben tambien el nombre de otocistos y se encuentran entre la piel y el tubo neural.

Las placodas cristalinianas se invaginaron y se convirtieron en fositas. Mas adelante se vera como las fositas cristalinianas se asocian con las vesiculas poticas nacidas del tubo neural.

Los arcos branquiales casi no se modificaron, no obstante, en torno del primer surco branquial, los arcos primero y segundo comenzaron a formar la oreja. El proceso frontonasal y los procesos maxilares y mandibulares siguen siendo los limites del estomodeo. Las placodas olfatorias se invaginaron y se convirtieron en fositas. Cada fosita olfatoria se encuentra entre el proceso nasomedial y el proceso nasolateral, que son dos relieves mesodermicos derivados del proceso frontonasal. Las fositas olfatorias estan separadas de la boca primitiva por las membranas buconasales, que son laminas mesodermicas derivadas del proceso frontonasal. En los lados dorsal y ventral, estas membranas estan cubiertas por el ectodermo de la fosita olfatoria y por el ectodermo del techo del estomodeo, respectivamente.

Tubo neural:

Ademas de la medula espinal, el tubo neural posee cinco vesiculas encefalicas llamadas telencefalo, diencefalo, mesencefalo, metencefalo y mielencefalo. Las dos primeras se generan por la division del prosencefalo y las dos ultimas por la division del romboencefalo.

El telencefalo desarrolla dos dilataciones que corresponden a los esbozos de los hemisferios cerebrales, cuyas cavidades se conocen con los nombres de ventriculos laterales. El diencefalo es mas pequeño que el telencefalo y su cavidad se llama tercer ventriculo. Este se comunica con los ventriculos laterales a traves de dos orificios, los agueros de monro. Cuando el prosencefalo se divide, las vesiculas opticas quedan conectadas con el diencefalo mediante sus respectivos pediculos. Ademas, debido a que la hemiesfera distal de la vesicula invierte su curvatura y se introduce en la hemiesfera proximal, las vesiculas adquieren la forma de una copa de doble pared y comienzan a denominarse cupulas opticas. De inmediato, ingresan en su interior las fositas cristalianas antes mencionadas. La neurohipofisis tambien queda conectada con el diencefalo. El mesencefalo experimento escasas modificaciones. Ahora su cavidad es mas estrecha y adquiere el nombre de conducto de silvio.

El metencefalo y el mielencefalo poseen una cavidad comun, muy amplia, el cuarto ventriculo. La medula espinal se alargo considerablemente. Su cavidad cuyo diametro es estrecho se llama conducto del ependimo. Las crestas neurales continuan a los lados del tubo neural. A partir de ello se generan numerosas estructuras, entre las que se destaca el SNP. Ademas de los pliegues mesencefalico y cervical, ahora el tubo neural posee una acotadura entre el metencefalo y el mielencefalo llamada pliegue rombencefalico o pontino.

Sistema digestivo y otros derivados endodermicos:

Faringe: a partir del endodermo de las bolsas faringeas, en las paredes laterales de la faringe se generan los esbozos de los siguientes organos: 1) en el primer par de bolsas, las trompas de eustaquio y las cavidades del oido medio; 2) en el segundo par, las amigdalas palatinas; 3) en el tercer par, el timo y las glandulas paratiroides inferiores; 4) en el cuarto par, las glandulas paratiroides superiores y la mayor parte de los cuerpos ultimobranquiales, los cuales participan en la formacion de la glandula tiroides; 5) en el quinto par, el resto de los cuerpos ultimobranquiales. La bolsa de seessel se localiza en el techo de la faringe, comienza a involucionar. La lengua continua formandose en el piso de la faringe, entre el tuberculo impar y la copula de la lengua se observa el nacimiento del esbozo de la glandula tiroides, que crece en direccion caudal atravesando la pared ventral de los arcos branquiales. Mas caudalmente se observa el esbozo laringotraqueal con sus brotes broncopulmonares, estos crecen en el espacio que les ceden las respectivas cavidades pleurales.

Intestino anterior: al igual que en el embrion de cuatro semanas, el intestino anterior esta compuesto por el esofago, ele stomago y parte del duodeno. Ademas, de la pared del duodeno nace el esbozo ventral del pancreas, que se agrega al esbozo dorsal del pancreas.

Intestino medio: se alargo considerablemente y se plego para poder caber en el reducido espacio que posee la cavidad peritoneal. El plegamiento consiste en la formacion de un asa con una rama cefalia y otra caudal. Ademas, en la rama caudal se observa la dilatacion del esbozo del ciego, que corresponde al limite entre el intestino delgado y el grueso. El saco vitelino queda conectado con el ertice del asa intestinal por intermedio del conducto vitelino, que continua en el interior del cordon umbilical rodeado por el celoma homonimo. Mas adelante, el onducto

vitelino se desprende del asa intestinal y no quedan rastros de su presencia, al menos normalmente. Cuando el conducto se desprende, el celoma umbilical es ocupado por el asa intestinal en continuo crecimiento.

Intestino posterior: se alargo, aunque mucho menos que el medio.

Loaca: experimenta division por la aparicion del tabique urorrectal. Se trata de una pared mesodermica que nace entre la alantoides y el intestino posterior y que crece en direccion a la membrana cloacal. Cuando esta es alcanzada por el tabique, la cloaca se divide en dos sectores, uno dorsal y otro ventral. El primero se llama seno anorrectal y es antecesor del recto y de la porcion inicial del conducto anal. El segundo se denomina urogenital y queda conectado con la alantoides y con los conductos de wolff.

Notocorda:

Continua entre el tubo neural y el intestino, desde el esbozo de la hipofisis hasta al cola del embrion.

Somitas:

Los sumitas, cuyos esclerotomas, miotomas y dermatomas siguieron diferenciandose, continuan a los lados del tubo neural y de la notocorda. En esta etapa existen entre 42 y 44 pares. Cuatro ocipitales, ocho cervicales, 2 toracicos, 5 lumbares, 5 sacros y 10 coccigeos, aprox.

Crestas urinarias:

En el extremo caudal de las crestas urinarias, los metanefros (los esbozos de los riñones definitivos) crecieron mas que los mesonefros. Ademas, continuan siendo invadidos por las sucesivas ramificaiones de los brotes ureterales, los cuales, como se sabe, nacen de los conductos de wolff. Despues de la division de la cloaca los conductos de wolff quedan conectados con el seno urogenital. Debe asegurarse que desembocan en su pared dorsal. Por otra parte, en el borde externo de cada cresta urinaria se desarrolla otro tubo, el conducto paramesonefrico de muller. Se forma como el tubo neural, es decir, a partir de un surco. En el embrion, los conductos de muller (que por el momento son surcos) dan origen a las trompas de falopio, al utero, y a parte de la vagina, mientras que en el embrion masculino involucionan hasta desaparecer. Se concluye que las crestas urinarias participan en la formacion no solo de organos del sistema urinario sino tambien de alguno de los organos del sistema genital, los cuales en el embrion femenino derivan de los conductos de muller y en el embron masculino de los conductos de wolff.

Crestas genitales:

Provenientes de la pared del saco vitelino, las celulas germinaticas arribaron a las crestas genitales, que adquieren el nombre de gonadas primitivas. Cualquiera sea el sexo cromosomico del embrion (XY o XX), debido a que posee simultaneamente los esbozos de los organos genitales internos femeninos (conductos de muller) y masculinos (conductos de wolff) y a que las gonadas primitivas y los organos genitales externos son identicos en ambos sexos, en esta etapa es imposible diagnosticar el sexo embrionario mediante la observacion anatomica. Mientras persiste esta situacion, se dice que el sistema genital se encuentra en el periodo indiferenciado. Este se prolonga hasta el inicio de la diferenciacion sexual que tiene lugar en la septima y novena semana.

Sistema circulatorio:

Corazon: el tabicamiento del corazon continua y pueden identificarse las dos auriculas y los dos ventriculos.

Arterias: el primer par y el segundo de arcos aorticos desaparecieron de modo que el embrion posee solo los pares tercero, cuarto y sexto. Estos desembocan en las aortas derecha e izquierda despues de transitar por sus respectivos arcos bronquiales. La aorta derecha y la aorta izquierda se unieron entre si y formaron un solo vaso, excepto en la zona de los arcos aorticos. Debe recordarse que la union comenzo en la semana anterior. Cuando las aortas se unen, las arterias segmentarias ventrales y las arterias vitelinas pierden su condicion de vasos pares pues los dos vasos de cada par se unen entre si en la linea media del cuerpo y se convierten en una sola arteria localizada en el meso dorsal.

en cambio, las arterias intersegmentarias dorsales, las segmentarias laterales y las umbilicales siguen conservando su condicion de asos pares. Por otra parte, a cada lado se formo una anastmosis que conecta los extremos distales de las siete primeras arterias intersegmentarias dorsales. Mas aun, debido a que las seis primeras arterias desaparecen, la anastomosis se convierte en un nuevo vaso llamado arteria vertebral, que nace de la septima arteria intersegmentaria dorsal. Las arterias vertebrales irrigan la parte cefalica del tubo neural y corren paralelas a las porciones no unificadas de las aortas, cuyas partes cefalicas se convierten en las arterias carotidas internas.

Venas: aparecio una anastomosis entre las venas cardinales anteriores. Ademas, un nuevo par de vasos llamados venas supracardinales se suma a las venas presentes en el embrion de 28 dias. Se encuentran en la region dorsal del cuerpo y drenan la sangre del tubo neural, de las crestas neurales y del dorso del tronco. Desembocan en las venas cardinales posteriores, antes de que estas se unan con las cardinales anteriores para formar los conductos de cuvier. Las venas cardinales posteriores comienzan a perder importancia y son reemplazadas gradualmente por las venas subcardinales y supracardinales, con las cuales establecen anastomosis. Entre las venas vitelinas se forman varias anastomosis. Ademas, algunos de sus tramos desaparecen y los que subsisten aumentan su calibre. La vena umbilical derecha y la parte proximal de la vena umbilical izquierda involucionan, en cambio la parte distal de la segunda aumenta de calibre. En el mesodermo visceral que envuelve los brotes broncopulmonares se generan los esbozos de las cuatro venas pulmonares, las cuales convergen en dos vasos y estos en un tronco comun que desemboca en la pared de la auricula izquierda.

Sistema inmunitario:

Los primeros vasos linfaticos (de los cuales depende la formacion posterior de los ganglios linfaticos) aparecen en la vecindad de las venas cardinales anteriores y posteriores y se generan a partir de los cordones macizos semejantes a los que dan lugar a los vasos sanguineos. El bazo es un organo mesodermico que se forma a partir de la quinta semaan en el espesor del mesodermo dorsal. Las amigdalas palatinas y el timo tambin se forman a partir de la quinta semana, pero derivan del endodermo del segundo par y del tercer par de bolsas faringeas, respectivamente.

DESARROLLO DE LOS MIEMBROS

Los primeros esozos de los miembros aparecen a comienzo de la quinta semana del desarrollo en los flancos del cuerpo del embrion. Los miembros superiores se forman a la altura del tercer somita cervial y del segundo toracico y los miembros inferiores a la altura del segundo somita lumbar y del tercer sacro.

En cada area de las 4 donde se desarrollan los miembros, el primer indicio de la morfogenesis del miembro es un conjunto de celulas especiales que aparecen en la hoja parietal del mesodermo lateral, por debajo del ectodermo. Despues, esas celulas se multiplican rapidamente y generan un abultamiento loalizado cubierto de ectodermo a partir de lo cual el esbozo del miembro se hace visible en la superficie corporal. Ademas, debido a que las celulas ectodermicas del esbozo son inducidas por las celulas mesodermicas subyacentes, forman un engrosamiento de epitelio multiestratificado llamado cresta epidermica apical (CEA).

La incesante proliferacion de las celulas mesodermicas por debajo de la CEA provoca el alargamiento progresivo del miembro, cuyo diametro tambien aumenta. La incorporacion del mesodermo tiene lugar principalmente en el extremo distal del miembro a causa de las acciones inductivas reciprocas que existen entre la CEA y el mesodermo subyacente. Esto se puede demostrar con los siguientes experimentos:

- La extirpacion de la CEA frena el creimiento del miembro
- La supresion del mesodermo distal hace desaparecer la CEA, lo cual tambien frena el crecimiento del miembro
- El agregado de una CEA en otro punto de la superficie del embrion genera un miembro adicional.

Mientras el miembro crece por su extremo distal, en las partes mas proximales el mesodermo desarrolla la dermis, los huesos, las articulaciones y los vasos sanguineos (las arterias se conectan con las ramas de las arterias intersegmentarias dorsales destinadas a los miembros, mientras que las venas confluyen en otras de mayor calibre tributarias de las venas cardinales anteriores y posteriores).

Tambien se forman los musculos pero a partir de las celulas provenientes de los miotomas de los somitas vecinos, las cuales migran e invaden el mesodermo de los miembros en formacion.

Mas tarde comienza a distinguirse la mano, el antebrazo y el brazo en los miembros superiores y el pie y la pierna y el muslo en los miembros inferiores. El primer cambio ocurre en el sector de la futura mano, que se aplana. A continuacion, entre la mano y el resto del miembro aparece la muñeca. El desarrollo del codo marca la formacion del antebrazo y del brazo. De manera similar pero un poco mas tarde se forman las partes equivalentes pero de los miembros inferiores.

Los dedos de las manos comienzan a formarse en el curso de la sexta semana del desarrollo. Los de los pies, en la septima. Sus primeros esbozos se llaman rayos digitales. Son mas anchos en la punta y se generan como consecuencia de la aparicion de cuatro surcos radiales en la parte aplanada del extremo distal de cada miembro. Al principio, los dedos estan unidos entre si por membranas interdigitales, las cuales desaparecen por la muerte programada de sus celulas.

MECANISMOS MOLECULARES:

La molecula inductora que desencadena el desarrollo de los miembros seria el acido retinoico, aunque existen pruebas de que el gen mas precozmente expresa en las celulas de las cuatro areas mesenquimatosas donde surgen los miembros corresponde a otra molecula inductora, el FGF10. Este factor induciria a las celulas ectodermicas vecinas a que secreten una tercera molecula inductora, el FGF8, la cual pone en marcha una sucesion de inducciones reciprocas y alternadas entre el mesodermo y el ectodermo que concluyen cuando el primero completa su funcion.

Ademas, en el mesodermo precursor de los miembros superiores se expresa el gen factor de transcripcion TBX5 que establece que esos miembros sean superiores y no inferiores, y en el mesodermo precursor de los miembros ifneriores se expresa el gen del factor de transcripcion TBX4, que determina lo contrario.

El eje anteroposterior es el primero que aparece. En el miembro superior, va desde el dedo pulgar hasta el meñique, y en el miembro inferior va desde el primer dedo hasta el quinto. Cerca del lado posterior de la CEA, una pequeña fraccion del mesodermo adquiere el nombre de zona de actividad polarizante (ZAP) cuyas celulas secretan una molecula inductora llamada SHH. Esta organiza el eje anteroposterior del miembro y mantiene la CEA por medio de una serie de inducciones reciprocas con las celulas ectodermicas. Como se dijo, la CEA estimula el creimiento longitudinal del mesodermo.

El eje dorsoventral es el segundo que aparece. En el miembro superior, va desde el dorso de la mano hasta la palma, ya en el miembro inferior va desde el dorso de pie hasta la planta. La CEA cubre el extremo distal del miembro a la manera de capuchon. Las celulas ectodermicas del lado dorsal de la CEA secretan hacia el mesodermo las moleculas inductoras WNT7a y RFNG. En cambio, en las del lado ventral se expresa el gen del factor de transcripcion EN1. Se ha descubierto que el EN1 inhibe la WNT7a y que el control de la formacion del eje dorsoventral del

miembro esta a cargo de ambas moleculas. La WNT7a induce a las celulas del mesodermo subyacente a que produzca el factor de transcripcion LMX1b, que es el que establece la identidad dorsal de ese lado del mesodermo. Por su parte, el EN1 de las celulas ectodermicas ventrales inhibe la WNT7a, lo cual resguarda el mesodermo subyacente de la induccion que lo convertiria en un tejido dorsal, y ello lo transforma en un tejido ventral.

Finalmente, se establece el eje proximodistal, que va desde el hombro o desde el nacimiento del miembro inferior hasta al punta de los dedos. Su alargamiento tiene que ver con la CEA, que primero secreta FGF8 y despues dos moleculas inductoras mas, FGF2 y FGF4, las cuales regulan el crecimiento del miembro en el eje proximodistal porque estimulan la proliferacion de las celulas mesodermicas vecinas a la CEA.

Resta analizar las bases moleculares que controlan la apoptosis de las celulas de las membranas interdigitales. Uno de los primero cambios que se observan se registra en la CEA, cuyo epitelio se retrae entre las puntas de los dedos debido a la muerte programada de sus celulas. Despues, la apoptosis avanza por las membranas interdigitales hasta hacerlas desaparece.r se ha visto que desde antes del comienzo de este proceso, las celulas de las membranas nterdigitales producen las moleculas inductoras BMP2 y BMP4 y el factor de transcripcion MSX2. Estos productor actuan coordinadamente y son regulados por el FGF2 de la CEA, que activa el gen del MSX2 e inhibe la produccion de ambas BMP.

DIAGNOSTICO PRENATAL

ECOGRAFIA:

La ecografía utiliza ondas sonoras de alta frecuencia inocuas para la salud de la madre y del feto. La sonda del ecógrafo no solo emite los ultrasonidos, también recibe los ecos provenientes de los órganos investigados, que rebotan en la sonda y la hacen vibrar. Finalmente, las señales eléctricas son amplificadas y convertidas en imágenes anatómicas de fácil interpretación.

La ecografía puede utilizarse para obtener imágenes estáticas parecidas a las radiografías o imágenes animadas, además es una aliada invalorable para extraer liquido de la cavidad amniótica, obtener vellosidades coriónicas u otros tejidos del feto, insertar una aguja en la vena umbilical o efectuar tratamientos quirúrgicos prenatales. La ecografía aplicada al diagnóstico prenatal permite realizar las siguientes investigaciones:

- Diagnóstico de embarazo: se puede ir el saco coriónico implantado en el endometrio a partir de la tercera semana del desarrollo. El embrión aparece como un punto claro en medio de una zona oscura. Esta corresponde al celoma extraembrionario, el cual está separado del endometrio por la línea clara que genera la pared del saco coriónico. Mas tarde puede descubrirse la placenta, la cavidad amniótica y distintas partes del cuerpo del feto.
- Numero de fetos.
- Sexo del feto: a partir del cuarto mes de embarazo es fácil diferenciar el escroto de la vulva.
- Posicion del feto: el conocimiento anticipado de la posición del feto en el utero ayuda a decidir la conducta que debe seguirse durante el parto, por ejemplo, realizar una cesarea o no.
- Posicion de la placenta: ademas de informar sobre su grosor, la ecografia permite conocer la posicion de la placenta en el utero. Ese dato es muy importante cuando debe efectuarse una cesarea, una biopsia de vellosidades corionicas o una extraccion de liquido amniotico.
- Edad del feto.
- Movimientos del feto: pueden ser captados a partir de la decima semana. La ausencia prolongada de movimientos puede indicar que el feto murio, que su salud esta deteriodada o que la madre utilizo sedantes.
- Movimientos respiratorios del feto: a partir de la duodecima semana, pero son utiles los que se detectan a partir de la vigesima semana. Informan sobre la salud fetal y la madurez de los centros nerviosos de respiracion.
- Malformaciones congenitas: entre otras, la ecografia permite diagnosticar las siguientes malformaciones congenitas: enanismo, gemelos fusionados, linfangioma quistico, osteogenesis imperfecta, amelia, meromelia, anomalias cardiacas, hidrocefalia, microcefalia, disrafias, onfalocele, hernia diafragmatica, atresias, riñon poliquistico, agenesia renal, etc.
- Ademas, entre las semanas decima y decimocuarta, la ecografia se emplea para medir el llamado pliegue nucal que se forma en todos los fetos porque detrás de la nuca se acumula liquido translucido. La imagen ecografica recibe el nombre de translucencia nucal y debido a que en los fetos normales la cantidad de liquido que se acumula es menor que en la mayoria de los fetos con sindrome de down, el pliegue nucal de estos ultimos se ve mas gruesos. Corresponde a advertir que los resultados falsos positivos y falsos negativos que suelen darse en la translucencia impiden llegar a conclusiones diagnosticas seguras, por lo que este estudio debe ser complementado.
- Oligoamnios: puede derivar de una agenesia renal doble o de una atresia ureteral doble.
- Polihidramnios: puede derivar de una anencefalia o de una atresia esofagica o duodenal.
- Embarazos etopicos: la ecografia posibilita el diagnostico precoz (y por lo tanto el tratamiento quirurgico preventivo inmediato) de la implantacion del embrion en lugares anomalos.
- Mala hidatiforme o corioepitelioma.

ESTUDIO DE LIQUIDO AMNIOTICO:

Se extrae de la cavidad amniotica por puncion abdominal (amniocentesis), habitualmente entre las semanas decimocuarta y decimosexta del embarazo. La amniocentesis se realiza con la ayuda del ecografo, que permite observar la posicion de la placenta con el fin de evitar su puncion y con ello hemorragias amnioticas o desprendimientos placentarios. Otras complicacions derivadas son la puncion del feto, del cordon umbilical, de la vejiga o del intestino materno, asi como abortos o infecciones. Con el liquido extraido pueden realizarse los siguientes estudios cuyos resultados estan a las tres o cuatro semanas:

Estudios citologicos:

El liquido amniotico posee celulas epiteliales descamadas del amnios, de la piel y de la mucosa respiratoria y urinaria del feto. Debido a que estas celulas son dificiles de observar, se las colorea a fin de que se concentren en el fondo de un tubo. Ademas, para efectuar analisis que requieren celulas en mitosis se las cultiva invitro. Los estuios citologicos del liquido amniotico permiten realizar los diferentes diagnosticos:

- Madurez del feto: en el liquido amniotico normalmente pueden identificarse diversos tipos de celulas. Debido a que sus porcentajes varian con el progreso del embarazo, se los utiliza para evaluar la madurez del feto. Un nivel igual o superior al 10% de unas celulas epidermicas denominadas celulas naranja indica que el feto alcanzo la madurez necesaria para sobrevivir fuera del utero.
- Sexo del feto: la cromatina sexual o el cuerpo de barr presente en las celulas sirve para diagnosticar el sexo del feto. El diagnostico del sexo del feto es importante cuando se sospechan malformaciones congenitas producidas por los genes ligados al cromosoma X.
- Aberraciones cromosomicas: mediante cariotipos asociados o no a tecnicas de bandeo cromosomico se pueden diagnosticar diersas aberraciones cromosomicas como poliploidias, aneuploidias, translocaciones, deleciones, etc.
- Alteraciones bioquimicas: en las malformaciones congenitas denominadas errores congenitos del metabolismo, las celulas carecen de ciertas enzimas cuya ausencia puede detectarse en el citoplasma de las celulas fetales obtenidas por amniocentesis.
- Defectos geneticos: para descubrir ciertos efectos geneticos (como errores congenitos del metabolismo, etc) se utilizan endonucleasas de restriccion aplicadas a tecnicas de ingenieria genetica, las cuales permiten analizar en las celulas fetales la secuencia de las bases de los genes alterados.

Estudios bioquimicos:

- Alfafetoproteina: se encuentra en el plasma sanguineo del feto ligada a estrogenos circundantes. Es elaborada en el saco vitelino, el higado y el tracto gastrointestinal fetal a partir de la sexta semana del desarrollo y alcanza su concentracion mas alta a las trece semanas. A partir de este momento desciende lentamente y en la vigesima semana se estabiliza. Su nivel cae abruptamente luego del embarazo. Esta proteina se halla tambien en el liquido amniotico (al que llega por la orina fetal) y en el liquido cefalorraquideo, pues atraviesa los plexos coroideos. Ademas, se encuentra en la sangre materna. Su concentracion en el liquido amniotico aumenta considerablemente cuando el feto padece anencefalia o raquisquisis ya que en estos cuadros el liquido cefalorraquideo escapa del tubo neural y se vuelca en la cavidad amniotica. Tambien aumenta en los embarazos multiples y cuando se altera al funcion hepatica o renal del feto.
- Lecitina: es una molecula que forma parte del sulfactante, el cual comienza a elaborarse en los pulmones del feto a partir del sexto mes. Debido a que el sulfactante pasa al liquido amniotico en cantidades cada vez mayores a medida que progresa el embarazo, la medicion de lecitina sirve para determinar la maduracion pulmonar del feto y el riesgo que este nazca con enfermedad en las membranas hialinas.
- Bilirrubina: la detencion de esto en el liquido permite deducir el estado del feto cuando es afectado por la enfermedad hemolica. La bilirrubina llega al liquido amniotico a traves de la orina del feto, cuyo plasma sanguineo contiene una concentracion del pigmento proporcional a la destruccion de los eritrocitos.

BIOPSIA DE LAS VELLOSIDADES CORIONICAS:

Las celulas citotrofoblasticas obtenidas mediante biopsias de vellosidades corionicas permiten realizar estudios cromosomicos, geneticos y bioquimicos con importantes ventajas respecto de las logradas con celulas del liquido amniotico.

Una de las ventajas es que el material se recoge muy precozmente, en general durante la octaba semana del desarrollo. La biopsia se realza previa localizacion ecografica del saco corionico, tras lo cual se aspiran algunas vellosidades corionicas mediante una canula introducida por via transabdominal o vaginal.

Otra ventaja es que las celulas citotrofoblasticas se dividen y un alto porcentaje se encuentra en metafase, lo cual permite realizar cariotipos en forma inmediata. Los diagnosticos de transtornos bioquimicos y de defectos geneticos conseguidos con celulas citotrofoblasticas son mucho mas rapidos y mas seguros que los logrados con celulas obtenidas por amniocentesis.

OBTENCION O TRANSFUSION DE SANGRE FETAL Y ADMINISTRACION DE MEDICAMENTOS:

Se pueden diagnosticar hemoglobinopatias, hemofilias, algunos errores congenitos del metabolismo, etc, por medio de analisis bioquimicos y estudios geneticos de celuals sanguineas del feto. La sangre fetal se obtiene mediante una aguja introducida en la vena del cordon umbilical (cordocentesis), con la asistencia del ecografo y del fetoscopio. Por otra parte, la misma via le permite al feto recibir transfusiones sanguineas (en casos de anemia) o medicamentos (si padece infecciones, hipotiroidismo, arritmias cardiacas, etc). Obviamente, estos tratamientos se realizan muy excepcionalmente.

FETOSCOPIA:

La fetoscopia permite observar al feto en forma directa mediante el ingreso en la cavidad amniotica de un dispositivo dotado de lentes opticas e iluminacion. El dispositivo se llama fetoscopio y se introduce en la cavidad amniotica por via transabdominal. La epoca mas propicia para realizar este estudio el segundo trimestre de embarazo.

Con la fetoscopia se puede conocer el sexo del feto (por la observacion directa de genitales externos) y diagnosticar vidersas malformaciones congenitas, como labio leporino, polidactilia, onfalocele, anencefalia, raquisquisis, etc. No ostante, desde la aparicion de la eografia al ser esta, una tecnica de diagnostico prenatal no invasora y sin riesgos, en la actualidad, el fetoscopio se dejo medio de lado.

DESARROLLO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

A nivel funcional, el corazón embrionario sólo tiene que actuar como una bomba sencilla para mantener el flujo de sangre por el cuerpo del embrión y la placenta, donde los desechos fetales se intercambian por oxígeno y nutrientes. Sin embargo, una función de igual importancia es anticiparse a los cambios radicales en la circulación que se producen en el nacimiento como consecuencia de la súbita interrupción de la circulación placentaria y el inicio de la respiración. Para cubrir estos complejos requerimientos de la circulación posnatal, el corazón embrionario debe desarrollar cuatro cámaras que puedan recibir o bombear todo el flujo sanguíneo que circula por el cuerpo.

El desarrollo del aparato vascular empieza en la pared del saco vitelino durante la tercera semana de la gestación (a los 18 días) con la formación de islotes sanguíneos. En este momento el embrión ha alcanzado un tamaño demasiado grande para que el oxígeno llegue a todos los tejidos sólo mediante difusión. Por eso se tienen que desarrollar muy pronto el corazón y el sistema vascular. Como los tejidos que suelen producir células sanguíneas en el adulto no se han empezado a formar, la hematopoyesis en el saco vitelino sirve como adaptación temporal para cubrir las necesidades inmediatas del embrión.

Hematopoyesis embrionaria:

Las células precursoras hemangiogénicas aparecen por primera vez en el mesodermo posterolateral durante la gastrulación y desde aquí migran a los órganos formadores de sangre iniciales. Bajo la influencia de Runx-1 algunos descendientes siguen el linaje hematopoyético, mientras que otros responden a Hoxa3 y siguen el linaje endotelial. Un tercer grupo sigue otro linaje y terminan formando células de músculo liso vascular. Aunque la formación de la sangre (hematopoyesis) empieza en el saco vitelino, las células derivadas del mismo pronto son sustituidas por otras células sanguíneas, que se originan de forma independiente en otros focos de hematopoyesis. Los islotes sanguíneos contienen células madre hematopoyéticas pluripotenciales, que pueden originar la mayor parte de los tipos celulares presentes en la sangre embrionaria. Los eritrocitos producidos en el saco vitelino son células nucleadas grandes que penetran en la corriente sanguínea justo antes de que el tubo cardíaco empiece a latir, en torno al día 22 de la gestación.

Comenzando en el día 28, la hematopoyesis intraembrionaria definitiva empieza en pequeños agregados de células (acúmulos paraaórticos) en el mesodermo esplacnopleural asociado a la pared ventral de la aorta dorsal, y poco después en la región aorta/cresta genital/mesonefros (AGM). Los precursores celulares de la región AGM alcanzan por vía sanguínea los lugares formadores de sangre del hígado, del saco vitelino y de la placenta. Las células madres hematopoyéticas formadas en la región AGM, el saco vitelino y en la placenta son transportadas hasta el hígado a través de la circulación de este órgano. Hacia las 5 o 6 semanas de gestación, los focos de hematopoyesis van siendo cada vez más destacados en el hígado.

Los eritrocitos que se producen en el hígado son bastante distintos a los derivados del saco vitelino. Aunque siguen siendo mucho más grandes que las células sanguíneas rojas normales del adulto, los eritrocitos de origen hepático no tienen núcleo y contienen distintos tipos de hemoglobina. Hacia las 6-8 semanas de gestación en el humano, el hígado sustituye al saco vitelino como principal fuente de células sanguíneas. Aunque el hígado sigue produciendo hematíes hasta el período neonatal temprano, su contribución empieza a decaer en el sexto mes de gestación. En este momento, la formación de sangre se desplaza hacia la médula ósea, el lugar definitivo de la hematopoyesis en el adulto. Este desplazamiento está controlado por el cortisol secretado en la corteza suprarrenal fetal. En ausencia de cortisol, la hematopoyesis permanece confinada en el hígado.

Formación de los vasos sanguíneos embrionarios:

El embrión temprano carece de vasos sanguíneos. Aunque aparecen islotes sanguíneos en la pared del saco vitelino y se forman canales vasculares extraembrionarios asociados a ellos, gran parte de la vascularización del cuerpo del embrión deriva de orígenes intraembrionarios. La constitución de los vasos sanguíneos en el embrión se produce en varias fases.

La primera es la especificación de una población de precursores vasculares, que se denominan angioblastos. Los angioblastos se originan en la mayor parte de los tejidos mesodérmicos del cuerpo, salvo en la notocorda y el mesodermo precordal. Estas células se organizan en un plexo capilar primario, mediante un proceso llamado vasculogénesis. Para mantenerse al ritmo del rápido crecimiento embrionario, el plexo capilar primario debe pasar por una rápida reorganización mediante la reabsorción de los vasos existentes y la aparición de nuevas ramas, para mantener esta red vascular en expansión. Este último proceso se denomina angiogénesis. La angiogénesis continúa no sólo en el período prenatal, sino durante toda la vida adulta. Los vasos sanguíneos embrionarios se forman a partir de los angioblastos por tres mecanismos esenciales.

Muchos de los vasos sanguíneos más grandes, como la aorta dorsal, se constituyen por coalescencia de los angioblastos in situ. Otros conductos también de gran calibre, como los del endocardio, se forman por los angioblastos que migran a la región desde distintas localizaciones. Otros vasos surgen a partir de yemas vasculares derivadas de vasos mayores existentes.

El endotelio de las aortas pares iniciales deriva de la esplacnopleura y para su desarrollo requiere de la interacción con el endodermo infrayacente. Mientras las aortas permanecen en el estadio doble, células derivadas de los somitos contribuyen a la formación de sus paredes dorsales. A la vez, el endotelio derivado de la esplacnopleura ventral da lugar a agrupaciones de células madre hematopoyéticas. Entonces las células endoteliales derivadas de las porciones dorsales de los somitos tapizan a aquellas otras derivadas de la esplacnopleura ventral.

La fase inicial de reclutamiento de una población de angioblastos del mesodermo se caracteriza por la aparición de un receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-2) sobre sus superficies. Pronto, en respuesta a la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A) por las células mesenquimales circundantes, se produce la fase de vasculogénesis, y los angioblastos forman los tubos celulares que se convierten en la base de los plexos capilares primarios. La formación de yemas vasculares endoteliales, la base celular de la angiogénesis, tiene lugar sobre un fondo de interacciones entre VEGF/VEGFR-1 y VEGF/VEGFR-2, a los que se añade una nueva serie de procesos. Un factor de ramificación, la angiopoyetina-1, interacciona con su receptor, Tie-2, en las células endoteliales, en las zonas donde se van a producir yemas vasculares.

El siguiente paso en la construcción de un vaso sanguíneo es la formación de la pared vascular, que en el caso de los vasos del tronco y las extremidades deriva de mesodermo local asociado al endotelio que reviste al vaso. Dos vías de señalización molecular intervienen en la formación de las paredes de los vasos sanguíneos. En respuesta a la interacción entre la angiopoyetina-1/Tie-2, que se produce durante la angiogénesis, las células endoteliales liberan su propia molécula transductora de señales, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, que estimula la migración de las células mesenquimales hacia el endotelio vascular. Luego, la liberación de otros factores de crecimiento por parte de las células endoteliales, estimula la diferenciación de las células mesenquimales en musculares lisas del vaso o pericitos.

En cuanto a la diferenciación del sistema arterial en comparación con el venoso. La identidad venosa o arterial de las células endoteliales se establece en fases muy tempranas de su desarrollo, antes de la angiogénesis y del comienzo de la circulación. Las células endoteliales de las arterias en desarrollo expresan el ligando de membrana Efrina-B2, mientras que las de las venas expresan el receptor Eph-B4 en su superficie de las membranas.

Los primeros esbozos de los vasos sanguineos se desarrollan en el mesodermo que cubre al saco vitelino cuando el embrion cumple los 18 dias de edad. El dia 21, el embrion posee un sistema circulatorio rudimentario compuesto por dos tubos primitivosy vasos arteriales y venosos. Los vasos arteriales estan representados por dos aortas y dos arterias vitelinas. Cuando las primeras ingresan en el pediculo de fijacion, adquieren el nombre de arterias umbilicales. Los vasos venosos son dos venas vitelinas y dos venas umbilicales. Los tubos cardiacos primitivos y los vasos evolucionan de la siguiente mantera:

Corazon:

Como consecuencia del plegamiento del disco embrionario trilaminar, los tubos cardiacos primitivos se fusionan entre si en la linea media y forman un solo corazon tubular. Inmediatamente el corazon desarrolla cuatro dilataciones sucesivas: seno venoso, auricula, ventriculo y bulbo cardiaco. La pared del corazon esta compuesta por tres capas concentricas llamadas endocardio, miocardio y epicardio, las cuales derivan al igual que los tubos cardiacos primitivos, de la hoja visceral de la placa cardiogenica.

El corazon crece en el espacio que le cede la caidad pericardica, comprendida entre el pericardio visceral (es decir el epicardio) y el pericardio parietal. Este ultimo deriva de la hoja parietal de la placa cardiogenica. Debido a que crece mas rapidamente que la cavidad pericardica y a que sus dos extremos estan fijados a la pared de esta ultima, el corazon tubular se dobla sobre si mismo, adquiere la forma de una Sy sus cuatro dilataciones cambian de posicion. Asi, la auricula se ubica en el dorso del bulbo cardiaco en posicion cefalica respecto al ventriculo, y este se situa en el lado ventral del seno venoso. Entonces, en la cara ventral del corazon, se obseran el bulbo cardiaco (por delante de las mitades derecha e izquierda de la auricula) y el ventriculo. En la cara drsal se muestran la auricula y el seno venoso, este ultimo conectado con las venas de los lados derecho e izquierdo del cuerpo. En el interior del corazon ya comenzo la tabicacion. El tabicamiento se inicia poco despues de haber adoptado el tubo cardiaco con la forma de S y de aparecer los esbozos de las auriculas y de los ventriculos.

Finalmente, el bulbo cardiaco se divide en tres partes: una proximal que mas tarde se incorpora a la pared de los ventriculos, una intermedia llamada tronco arterioso y una distal denominada saco aortico, de la que nacen los arcos aorticos.

Arterias:

- Arcos aorticos: los primeros son vasos pared que nacen del saco aortico (osea, de la parte distal del bulbo cardiaco), y que despues de transitar por el mesodermo de los arcos branquiales desembocan en la porcion cefalica de las aortas primitivas. Si bien se forman seis pares de arcos aorticos (los cuales se identifican con numeros en sucesión cefalocaudal) generalmente se mencionan solo cinco debido a que la existencia del quinto par es efimera. Ademas, todos los arcos aorticos no se desarrollan dimultaneamente ni se convierten en vasos importantes.
- Aortas: las dos aortas primitivas experimentan los siguientes cambios: desarrollan prolongaciones cefalicas destinadas a la cabeza el embrion. Partes de las arterias carotidas internas derivan de estas prolongaciones . Excepto en el sector de los arcos aorticos, donde persisten como dos arterias independientes, las aortas se fusionan entre si y forman un solo vaso, la aorta definitiva. La parte mas caudal de la aorta unificada de conoce como arteria sacra media.
- Arterias intersegmentarias dorsales: nacen de a pares a lo largo de la cara dorsal de las aortas derecha e izquierda, tanto en las partes que se fusionan entre si como en las que persisten como vasos interdependientes. Irrigan el tubo neural y la pared dorsolateral del tronco. Cuando las aortas se fusionan entre si, las dos arterias intersegmentarias de cada par nacen de la superficie dorsal de la aorta unificada, una al lado de la otra. En las partes mas cefalicas de las aortas, que como se vio persisten como vasos independientes, las arterias intersegmentarias dorsales evolucionan del siguiente modo. A cada lado, los extremos distales de las siete primeras arterias

se anastomosan entre si pero debido a que las seis primeras desaparecen, la anastomosis se convierte en la arteria vertebral, que es una prolongacion de la septima arteria intersegmentaria dorsal. Las arterias vertebrales irrigan la cabeza y corren paralelas a las aortas no unificadas y a sus prolongaciones cefalicas (arterias carotidas internas).

- Arterias segmentarias laterales: irrigan las crestas urogenitales. Son vasos pares que nacen de la cara lateral de las aortas en las partes que se fusionan entre si. Cuando esto ourre las arterias segmentarias laterales surgen como ramas izquierdas y derechas de la aorta unificada.
- Arterias segmentarias ventrales: irrigan el intestino primitivo y sus esbozos. Son vasos que nacen de la cara ventral de las aortas en las partes que se fusionan entre si. Cuando esto sucede, las dos arterias segmentarias ventrales de cada par tambien se fusionan entre si.
- Arterias vitelinas: son un par de arterias que irrigan el intestino primitivo y el saco vitelino. Evolucionan de manera semejante a las arterias segmentarias ventrales.
- Arterias umbilicales: surgen de las aortas en el sector caudal del cuerpo. Tras un breve recorrido intraembrionario, ingresan en el pediculo de fijacion y llegan a la pared del saco corionico. Cuando las aortas se fusionan entre si, las dos arterias umbilicales nacen de la cara ventral de la aorta unificada, una al lado de la otra.

Venas:

- Venas vitelinas: despues el plegamiento del embrion plano, las dos venas vitelinas atraviesan el septum transverso y desembocan en el seno venoso del corazon, una al lado de la otra. Si bien al principio drenan solamente la sangre que proviene del saco vitelino, cuando se forma el cuerpo cilindrico recogen tambien la sangre procedente del intestino primitivo.
- Venas umbilicales: las dos venas umbilicales provienen de la pared del saco corionico y desembocan en el seno venoso, por fuera de las venas vitelinas. Llegan al corazon despues de transitar por el cordon umbilical y de eludir (no por mucho tiempo) el septum transverso.
- Venas cardinales: las dos venas cardinales anteriores y las dos posteriores provienen del sector cefalico y del sector caudal del embrion, respectivamente. Las venas cardinales comunes o conductos de cuvier son un par de vasos cortos que desembocan en el seno venoso, por fuera de las venas umbilicales. Se forman por al confluencia de la vena cardinal anterior y de la cardinal posterior de cada lado.
- Venas subcardinales: ambas, recogen la sangre de las crestas urogenitales y desembocan en la parte cefalica de las venas cardinales posteriores.
- Venas supracardinales: ambas dos se forman despues que las venas subcardinales y transportan la sangre que proviene del tubo neural y del dorso del cuerpo. Desembocan en las venas cardinales posteriores, por delante de las venas subcardinales.
- Venas pulmonares: las cuatro pulmonares primitivas se forman en el mesodermo que rodea los brotes broncopulmonares. Confluyen en un solo vaso que desemboca en la cara dorsal de la auricula izquierda.

Muy tempranamente aparecen anastomosis entre varias de las venas primitivas mencionadas. Debido a que algunas desaparecen, las que sobreviven aumentan de diametro para compensar la circulacion. En el seno venoso del corazon sucede algo similar: se reduce su lado izquierdo y se agrande el derecho.

Desarrollo del sistema arterial:

Tronco arterioso:

Las dos grandes arterias que nacen del corazon (la porcion ascendente de la aorta y el tronco de la arteria pulmonar) no se originan a partir de vasos preexistentes sino del tronco arterioso, es decir, de la parte intermedia del bulbo cardiaco. Para ello, en la cara interna de la pared del tronco arterioso nacen dos laminas subendoteliales longitudinales llamadas crestas bulbares, las cuales crecen una hacia la otra y se fusionan en el centro del conducto. La pared que generan se llama tabique aorticopulmonar, cuya escision posterior hace que se formen dos vasos independientes, la aorta ascendente y el tronco de la arteria pulmonar. El desarrollo del tabique aorticopulmonar presenta las siguientes particularidades:

- Las crestas bulbares comienzan a formarse en el extremo distal del tronco arterioso (entre las desembocaduras de los arcos aorticos cuarto y sexto) y avanzan en direccion al corazon uniendose entre si. Se forman con el concurso de celulas procedentes de las crestas neurales.
- Cuando llega al corazon, el tabique aorticopulmonar penetra en el entriculo y participa en la formacion del tabique interventricular.
- El tabique aorticopulmonar, al igual que las crestas bulbares sigue un trayecto espiralado, lo cual provoca las siguientes consecuencias:
- La aorta ascendente y el tronco de la arteria pulmonar se enrrollan entre si.
- El extremo proximal de la aorta ascendente queda conectado con el ventriculo izquierdo. El distal, con los arcos aorticos terceros y cuartos.
- El extremo proximal del tronco de la arteria pulmonar queda conectado con el ventriculo derecho. El distal con los sextos arcos aorticos.

Mientras se producen estos cambios, aparecen otras laminas subendoteliales, ahora entre el ventriculo izquierdo y la aorta, y entre el ventriculo derecho y la arteria pulmonar. Se convierten en las valvas semilunares de las valvulas aortica y pulmonar, diseñadas para impedir el retroceso de la sangre que sale de los ventriculos. Al igual que el tabique aorticopulmonar, estas valvulas se forman con el concurso de celulas provenientes de las crestas neurales. A poca distancia de la valvula aortica, de la apred de la aorta nacen las arterias coronarias que irrigan el corazon.

Aorta:

La evolucion de las partes de la aorta posteriores a la porcion ascendente se describe junto al cuarto par de arcos.

Arcos aorticos:

- Sexto par: los sextos arcos aorticos se continuan con el tronco de la arteria pulmonar. Sus partes proximales se convierten en las arterias pulmonares derecha e izquierda destinadas a los pulmones. La evolucion de las partes distales de los sextos arcos aorticos es diferente en ambos lados. En el lado derecho desaparecen y en el iszquierdo persisten como una arteria transitoria llamada conducto arterioso de botal, tendida entre la arteria pulmonar izquierda y la aorta. Despues el conducto se desplaza y surge del tronco de la arteria pulmonar, entre los origenes de las arterias pulmonares izquierda y derecha.
- Cuarto par: la evolucion de los cuartos arcos aorticos es diferente en ambos lados. El izquierdo, junto con una pequeña parte de la aorta izquierda se convierten en el cayado de la aorta, situado entre la aorta ascendente y la descendente. El limite entre esta ultima y el cayado corresponde a la desembocadura del sexto arco aortico izquierdo, que como se vio se transforma en la arteria pulmonar izquierda y el conducto de botal. Ajena a los arcos, la porcion descendente de la aorta deriva de la parte caudal de la aorta izquierda y de toda la aorta unificada. El cuarto arco aortico derecho se convierte en la arteria braquiocefalica (nace en el limite entre la aorta ascendente y el cayado aortico) y en la parte proximal de la arteira subclavia. Las partes restantes de la arteria subclavia derecha derivan del sector medio de la aorta derecha y de la septima arteria intersegmentaria dorsal derecha.
- Tercer par: los arcos aorticos correspondiente al tercer par dan origen a las arterias carotidas primitivas y a las partes proximales de las arterias carotidas internas. Las partes distales de estas derivan de los sectores mas cefalicos de las aortas derecha e izquierda y de sus prolongaciones cefalica.s la carotida primitiva izquierda nace del cayado de la aorta, mientras que la carotida primitiva derecha nace de la union de la arteria braquiocefalica con la subclavia. El limite entre la carotida primitiva y la carotida interna coincide con el origen de la carotida externa cuyo esbozo brota como una evaginacion secundaria. Las partes de las aortas tendidas entre los arcos aorticos terceros y cuartos desaparecen.
- Segundo par: los segundos arcos aorticos involucionan, excepto las partes que se convierten en las ramas de la carotida externa.
- Primer par: los arcos aorticos correspondientes al primer par involucionan excepto la parte que forma la arteria maxilar.

Arterias segmentarias dorsales:

Las ramas de las arterias intersegmentarias dorsales destinadas a la medula espinal se convierten en las arterias espinales. En cambio, las destinadas a las paredes dorsolaterales del tronco se transforman en las arterias intercostales y en las arterias segmentarias lumbares situadas en el torax y en el abdomen, respectivamente. En la region lumbar, a la altura de la arteria sacra media, las arterias intersegmentarias dorsales desaparecen.

Septimo par cervical: como se vio en la seccion del cuarto arco aortico derecho, la septima arteria intersegmentaria dorsal derecha se convierte en la parte distal de la arteria subclavia derecha. En cambio, la septima arteria intersegmentaria dorsal izquierda da origen a toda la arteria subclavia izquierda, que al cabo de sucesivos desplazamientos queda como una rama del cayado aortico.

Las arterias subclavias se continuan con las arterias de los miembros superiores. Cuando se estudio el desarrollo temprano de las arterias se vio que de las septimas intersegmentarias dorsales (ahora las subclavias) nacen las arterias vertebrales, las cuales derivan de las anastomosis entre los extremos de las siete primeras intersegmentarias. Despues de un breve trayecto, las arterias vertebrales se fusionan entre si en la linea media y forman la arteria basilar. Las arterias unidas componen el poligono de willis, cuyas ramas irrigan el encefalo.

Quinto par lumbar: el quinto par lumbar de arterias intersegmentarias dorsales aumentan de diametro y se convierten en las arterias iliacas primitivas. Cada una emite dos ramas, la iliaca externa y la iliaca interna o la hipogastrica.

Arterias segmentarias laterales:

Algunas arterias segmentarias laterales desaparecen mientras que otras se unen con sus vecinas del mismo lado y generan las siguientes ramas de la aorta, casi todas destinadas a los derivados de las crestas urogenitales.

- Arterias renales: son vasos de gran calibre que nacen de la aorta descendente. Sus ultiams ramificaciones forman los glomerulos renales.
- Arterias gonadales: nacen de la aorta descendente y llegan a las gonadas despues de un largo trayecto, el que recorren los testiculos y los ovarios cuando descienden .
- Arterias suprarrenales y frenicas inferiores: las primeras irrigan las glandulas homonimas y las segundas, el diafragma.

Arterias segmentarias ventrales:

Cuando las dos aortas primitivas se unen entre si, las segmentarias ventrales pierden su condicion de vasos pares. Posteriormente, las segmentarias unificadas desaparecen, excepto las siguientes, que llegan al intestino despues de recorrer el meso dorsal:

- Arteria cefalica: irriga los derivados del intestino anterior.
- Arteria mesenterica inferior: irriga los derivados del intesino posterior y de la cloaca.

Arterias vitelinas:

Cuando el conducto y el saco vitelino desaparecen, las arterias vitelinas siguen una evolucion parecida a la de las arterias segmentarias entrales. Se convierten en la arteria mesenterica superior, destinada a los derivados del intestino medio.

Arterias umbilicales:

Nacen de la region caudal de la aorta. Como consecuencia de sucesivos desplazamientos y de compleajs anastomosis con las arterias intersegmentarias dorsales del quinto par lumbar (arterias iliacas primitivas), las umblicales se convierten en ramas de la arteria iliaca interna. Despues de un corto recorrido intraembrionario, alcanzan el ombligo e ingresan en el cordon umbilical, a traves del cual llegan a la placenta.

Desarrollo del sistema venoso:

Venas pulmonares:

De las cuatro venas pulmonares que se forman, dos se conectan con el brote broncopulmonar derecho y dos con el brote broncopulmonar izquierdo. Estas cuatro venas son tributarias de otras dos de mayor calibre, las cuales confluyen en un tronco comun que desemboca en la pared dorsal de la auricula izquierda. Mas tarde, la pared dorsal de la auricula izquierda experimenta los siguientes cambios: 1) la parte izquierda del seno venoso se desvincula de ella, pues se desplaza haia la auricula derecha; 2) su superficie se expande porque incorpora, sucesivamente, la pared del tronco de la vena pulmonar, las paredes de sus dos primeras ramas y las paredes de las partes proximales de las cuatro venas pulmonares definitivas, las cuales al cabo de este proceso desembocan en la auricula izquierda mediante orificios independientes.

Venas coronarias:

Recorren la sangre de la pared del corazon y la conducen hacia la auricula derecha. Confluyen en el seno coronario, que desemboca en la pared dorsal de la auricula derecha mediante un orificio cercano a la desembocadura de la vena cava inferior. El seno coronario deriva de la parte izquierda del seno venoso (desplazada hacia la derecha) y de la parte proximal del conducto de cuvier izquierdo, cuya parte distal se transforma en la vena de marshall. Las venas coronarias de menor calibre surgen como evaginaciones del seno coronario y de la vena de marshal.

Vena umbilical:

La derecha se oblitera en el cuerpo del embrion y en el cordon umbilical. En cambio la izquierda aumenta de diametro, salvo su perte cefalica (cerca del seno venoso) que involuciona. Su nuevo extremo cefalico ingresa en el septu transverso del higado y se conecta con las ramas de la vena porta. Por otra parte, dentro del higado, la vena umbilical se convierte en un vaso de gran calibre, el conducto venoso de arancio, que desemboca en la vena suprahepatica y permite que la sangre de la placenta llegue directamene a la ena cava inferior y a la auricula derecha.

Desarrollo del corazon:

Las cuatro camaras cardiacas se forman a partir de la auricula y del ventriculo del corazon primitivo. Ademas en el desarrollo de la auricula izquierda participan las venas pulmonares, en el de la auricula derecha participa el seno enoso y en el de los ventriculos participa el bulbo cardiaco. A continuacion como evolucionan las cuatro camaras:

- Auricula izquierda: la parte izquierda del seno venoso se traslada hacia la auricula derecha. Ademas, el tramo comun de las venas pulmonares primitivas desemboca en la pared dorsal de la auricula izquierda y las cuatro venas pulmonares participan en la ampliacion de la pared.
- Auricula derecha: la parte derecha del seno venoso se incorpora a la pared dorsal de la auricula derecha. En cambio, si bien se desplaza hacia la auricula derecha y desemboca en ella, la parte izquierda del seno venoso no se incorpora a la pared auricular debido a que se convierte en la porcion proximal del seno coronario.
- Ventriculos: el izquierdo y derecho se forman a partir del ventriculo primitivo y de la parte del bulbo cardiaco comprendida entre el ventriculo y el tronco arterioso. Del bulbo cardiaco derivan las camaras de expulsion de los dos ventriculos definitivos.

Tabicamiento auriculoventricular:

En el corazon primitivo, la comunicación de la auricula con el ventriculo recibe el nombre de conducto auriculoventricular. Debido a que este se divide en dos canales llamados orificio auriculoventricular izquierdo y orificio auriculoventricular derecho y a que la division se produce simultaneamente con el tabicamiento de la auricula primitiva y del ventriculo primitivo, la auricula izquierda queda comunicada con el entriculo izquierdo y la auricula derecha con el ventriculo derecho mediante orificios auriculoventriculares independientes. La division del conducto auriculoventricular primitivo se inicia con la formacion de dos proliferaciones subendocardicas llamadas almohadillas endocardicas, una que nace de la pared dorsal del conducto y otra de la pared ventral. Luego ambas almohadillas se fusionan entre si y forman el tabique auriculoventricular, que es la pared divisoria que separa los orificios auriculoventriculares definitivos.

Posteriormente aparecen nuevas proliferaciones subendocardicas, ahora en torno de los orificios auriculoventriculares. Se convierten en valvulas, las cuales se abren cuando se contraen las auriculas y se cierran cuando se contraen los ventriculos, lo que permite el paso de la sangre de las auriculas a los ventriculos pero no en sentido contrario. Ello se debe a que las valvas de las valvulas estan suejetas a las paredes ventriculares por medio de musculos y cuerdas tendinosas. Las valvulas auriculoventriculares izquierda y derecha se llaman valvula mitral y valvula tricuspide, respectivamente.

Tabicamiento auricular:

La division de la auricula primitiva comienza con la formacion del septum primum, un tabique que nace de la pared cefalica y dorsal de la auricula y crece hacia las almohadillas endocardicas (tabique auriculoventricular), con las cuales se fusiona. Antes de la fusion, entre el septum

y el tabique auriculoventricular queda un orificio transitorio llamado ostium primum. Cuando este se cierra, en la parte cefalica del septum se forma otro orificio, el ostium secundum. Por lo tanto, la comunicación entre las dos auriculas, imprescindible para la circulacion sanguinea en la vida prenatal, no se interrumpe en ningun momento.

Mientras se producen estos cambios, a la derecha del septum primum se forma un nuevo tabique llamado septum secundum, que surge de la pared cefalica y ventral de la auricula y crece como el septum primum hacia el tabique auriculoventricular. El septum secundum no se completa y por esta razon en las cercanias del tabique auriculoventricular queda una abertura denominada foramen oval, que persiste hasta el nacimiento. El borde libre del septum secundum se llama cresta dividens y se vuelve a mencionar mas adelante.

La parte del septum primum situada por encima del ostium secundum desaparece. En cambio, la parte del septum primum tendida entre el ostium secundim y el tabique auriculoventricular actua como valvula del foramen oval, ya que permite el paso de la sangre de la auricula derecha a la auricula izquierda, pero no en sentido contrario. La superficie interna de la pared dorsal del corazon permite ver las desembocaduras de las venas en las dos auriculas.

Cuando el embrion tiene cinco semanas de edad, la auricula izquierda presenta un solo orificio, el del tronco de la vena pulmonar primitiva. Mas tarde se observan dos y finalmente los cuatro orificios de las venas pulmonares definitivas. En la auricula derecha, inicialmente se observa la desembocadura de la parte derecha del seno venoso, que aparece flanqueada por dos pliegues vanulares, uno derecho y uno izquierdo. Luego los extremos cefalicos de estos pliegues se unen y forman un tabique pequeño llamado septum spurium.

Posteriormente la desembocadura de la parte derecha del seno venoso se divide en dos y se forman los orificios de la vena cava superior y de la vena cava inferior. Junto a la desembocadura de la vena cava inferior se observa el orificio del seno coronario, derivado de la parte izquierda del seno venoso (antes se vio que esa parte del seno venoso se desplaza hacia la auricula derecha). Ademas, desaparecen el septum spurium y el pliegue valvular izquierdo del seno venoso derecho, el cual se incorpora al tabique interauricular. En cambio, la parte cefalica del pliegue alvular derecho persiste y se convierte en la crista terminalis, un tabique vertical asociado al orificio de la vena cava superior. La parte caudal del pliegue valvular derecho se transforma en las valvulas de Eustaquio y de Tebesio, situadas junto a los orificios de la vena cava inferior y del seno coronario, respectivamente.

Tabicamiento ventricular:

El tabicamiento ventricular se inicia con la aparicion de un reborde musular llamado septum inferius, que nace de la pared caudal del ventriculo primitivo y crece hacia las almohadillas endocardicas (tabique auriculoventricular). El borde libre sel septum inferius presenta dos prolongaciones, una dorsal y otra ventral. La primera alcanza la almohadilla endocardica dorsal y se une a ella. En cambio, la segunda no llega a tomar contacto con la almohadilla ventral, lo que hace que el tabique interventricular en formacion mantenga una abertura a traves de la cual los ventriculos se comunican. Esta abertura se cierra por la llegada del tabique aorticopulmonar del tronco arterioso. Asi, el tabique aorticopulmonar (ademas de separar la aorta ascendente del tronco de la arteria pulmonar) ingresa en el corazon, se coloca entre la prolongacion ventral del septum inferius y la almohadilla de ese lado y completa la formacion del tabique interventricular. Mas aun, hace que el ventriculo izquiero quede conectado con la aorta y el ventriculo derecho con la arteria pulmonar.

En sintesis, el tabique interentricular se forma con el concurso de tres estructuras: la almohadilla endocardica dorsal, el septum inferius y el tabique aorticopulmonar. El septum inferius origina la parte muscular del tabique interventricular, mientras que la almohadilla endocardica y el tabique aorticopulmonar forman la parte membranosa.

Circulacion sanguinea fetal:

Cuando el sistema cardiovascular del feto completa su desarrollo, la sangre sircula del siguiente modo: rica en oxigeno y en sustancias nutritivas y pobre en dioxido de carbono y en desechos metabolicos, la sangre abandona la placenta y llega al feto transportada por la vena umbilical. Luego atraviera el conducto arterioso de arancio y la vena suprahepatica y se vuelca en la vena cava inferior, no sin antes incorporar la sangre poco oxigenada procedente de los miembros inferiores, del tronco y de la vena porta y sus tributarias.

A pesar de esa mezcla, la sangre de la vena cava inferior posee un alto contenido de oxigeno y de nutrientes y un bajo contenido de diozido de carbono y de esechos metabolicos. Asi ingresa en la auricula derecha. En realidad debido a que la posicion de la valvula de eustaquio y a que el orificio de la vena cava inferior se encuentra frente al foramen oval, ingresa directamente en la auricula izquierda, desde la cual, previo paso por el ventriculo izquierdo, se dirige hacia la aorta ascendente.

Una parte de la sangre de la aorta ascendente se introduce en las arterias carotidas y en las arterias subclavias, que irrigan la cabeza, el cuello y los miembros superiores. El resto continua hacia la aorta ascendente aunque antes se le incorpora sangre poco ozigenada procedente del conducto de botal. Esta sangre poco oxigenada proviene de la cabeza, del cuello y de los miembros superiores. Es traida por las venas tributarias de la vena cava superior y antes de ingresar en el conducto de botal pasa por la auricula derecha, por el ventriculo derecho y por el tronco de la arteria pulmonar. Debido a esta nueva mezcla, la sangre de la aorta descendente es pobre en oxigeno y en nutrientes y rica en dioxido y en desechos metabolicos. Parte de esa sangre se introduce en las arterias que irrigan los sectores caudales del cuerpo, desde las cuales retorna al corazon por la vena porta y por la ena cava inferior. El resto continua hacia las arterias umbilicales y llega a l palcenta, donde pierde dioxido de carbono y desechos metabolicos e incorpora oxigeno y sustancias nutritivas. Como se dijo al comieno, esa sangre llega al feto transportada por la vena umbilical.

- Parte de la sangre oxigenada del conducto venoso de arancio va a parar al tejido hepatico.

- No toda la sangre conducida por la vena cava inferior elude la auricula derecha y pasa directamente a la izquierda. Una pequeña parte choca contra la crista dividens y se vuelva en la auricula derecha, donde se mezcla con la sangre poco oxigenada traida por la vena cava superior.
- Se vio que esa sangre pasa de la auricula derecha al ventriculo derecho, de este al tronco de la arteira pulmonar y entra en el conducto de botal. No obstante, una pequeña parte ingresa en las arterias pulmonares derecha e izquierda e irriga a los pulmones inactivos.
- Menos oxigenada aun, esta sangre retorna de los pulmones a la auricula izquierda, traida por las cuatro venas pulmonares.

Cambios circulatorios que se producen del nacimiento:

Entre otros cambios, el nacimiento provoca dos sucesos fisiologicos cruciales: se interrumpe la circulacion sanguinea placentaria y comienza la actividad respiratoria. El cese de la circulacion placentaria hace caer la presion sanguinea en la vena umbilical y en la auricula derecha, mientras que la entrada de aire en los pulmones aumenta el flujo sanguineo en los vasos pulmonares, lo cual hace subir la presion sanguinea en la auricula izquierda. Puesto que la presion en la auricula izquierda es mayor que en la auricula derecha, la sangre empua la valvula del foramen oval contra el septum secuncum y ello interrumpe el paso de la sangre de una cavidad a la otra.

El comienzo de la actividad respiratoria se acompaña de la oclusion del conducto de botal (su pared se contra) por lo que toda la sangre del ventriculo derecho ingresa en las arterias pulmonares y aumenta enormemente el flujo sanguineo en los pumones. Excepto sus partes proximales, las arterias umbilicales tambien se ocluyen, lo mismo que la vena umbilical.

Al principio, el cierre del foramen oval y la oclusion del conducto de botal y de los vasos umbilicales son funcionales, pero mas tarde estas estructuras experimentan adherencias o fibrosis y la obliteraion se hace irreversible. Asi, el foramen oval se cierra definitvamente devido a que su valvula (el septum primum) se adhiere al septum secundum. Esta obliteracion anatomica no se produce en la cuarta parte de la poblacion, sin que ello afecte la circulacion sanguinea. El conducto de botal se fibrosa y a los tres meses de edad se convierte en el ligamento arterioso, tendido entre el tronco de la arteria pulmonar y el cayado de la aorta.

Las partes distales de las arterias umbilicales tambien se fibrosan y a los cuatro meses de edad se transforman en los ligamentos umbilicales laterales, tendidos entre las caras laterales de la vegija urinaria y la cara interna del ombligo. En cambio las partes proximales de las arterias umbilicales (que como se dijo no se obliteral) se convierten en las arterias vesicales superiores.

La vena umbilical se transforma en un cordon fibroso llamado ligamento redondo, que va desde la cara interna del ombligo al higado. Por su perte, el conducto de arancio se convierte en el ligamento venoso, tendido entre el ligamento redondo y la vena suprahepatica.

Malformaciones:

Defectos en la disposicion del corazon:

- Ectopia cardiaca: el defecto originario no es del corazon sino de la pared del torax (que no se cierra), por lo que todo o parte de el se situa fuera del cuerpo.
- Dextrocardia: se invierten las posiciones de las estructuras cardiacas primitivas, por lo que als camaras cardiacas y los grandes vasos quedan invertidos (en espejo). Esta anomalia se debe al plegamiento defectuoso del tubo cardiaco primitivo cuando adopta la forma de S.

Defectos en el tabique interauricular:

Las auriculas derecha e izquierda pueden quedar comunicadas por las siguientes causas:

- Ausencia de la valvula del foramen oval: se debe a la falta de desarrollo del septum primaum o a que desaparece despues de haberse formado.
- Persistencia del ostium primum: el tabique auriculoventricular no se fusiona con el septum primum porque no se desarrolla correctamente.
- Foramen oval demasiado grande: se debe al desarrollo incompleto del septum secundum.
- Ausencia compleja del tabique interauricular: se debe a que no se desarrollan el septum primum y el secundum.

Defectos del tabique interventricular:

Los ventriculos derecho e izquierdo pueden quedar comunicados por las siguientes causas:

- Ausencia de la parte membranosa del tabique: se produce porque una almohadilla endocardica o la parte intracardiaca del tabique aorticopulmonar de desarrollan en forma incompleta.
- Ausencia de la parte muscular del tabique: se produce porque no se desarrolla el septum inferius.
- Ausencia de todo el tabique: se produce porque no se desarrollan el septum inferius y la parte intracardiaca del tabique aorticopulmonar. El corazon posee dos auriculas y un solo ventriculo.

Defectos del tronco arterioso:

- Tronco arterioso persistente: se produce porque no se desarrolla el tabique aorticopulmonar. La aorta ascendente y el tronco de la arteria pulmonar forman un vaso comun que nace de los dos ventriculos, cuyo tabique interventricular es incompleto por la misma causa.
- Transposicion de los grandes vasos: la aorta nace del ventriculo derecho y la arteira pulmonar nace del ventriculo izquierdo. El defecto deriva de la incorrecta division del tronco arterioso porque el tabique aorticopulmonar no sigue la trayectoria espiralada que corresponde.
- Tetralogia de fallot: es una malformacion congenita que se produce cuando el tabique aorticopulmonar se desplaza hacia la derecha del tronco arterioso. Ello genera las siguientes consecuencias:
  - Se estrecha el diametro de la arteria pulmonar.
  - Se hipertrofia la pared del ventriculo derecho debido al trabajo excesivo que realiza el miocardio para superar el obstaculo presentado por la estenosis de la arteria pulmonar.
  - La raiz de la aorta cabalga sobre el tabique interventricular.
  - Persiste la comunicación entre los ventriculos derecho e izquierdo debido a que el tabique aorticopulmonar desplazado no completa el tabique interventricular.

Defecto del conducto auriculoventricular:

Las almohadillas endocardicas dividen el conducto auriculoventricular primitivo en dos orificios y particupan en la formacion de los tabiques interauricular e interventricular. Por consiguiente, la falta de desarrollo de las almohadillas no solo acarrea la persistencia del conducto auriculoventricular primitivo sino tambien la comunicación de las auriculas y de los ventriculos.

Defectos en la aorta:

- Cayado aortico doble: en esta malformacion existen dos cayados aorticos en lugar de uno. El cayado adicional se genera porque persiste una parte de la aorta derecha que normalmente desaparece, la que va desde la septima intersegmentaria dorsal derecha hasta la aorta unificada. Los cayados forman un anillo alrededor de la traquea y del esofago.
- Cayado aortico derecho: se debe a que no desaparece la parte de la aorta derecha que va desde la septima arteria intersegmentaria dorsal derecha hasta la aorta unificada y asi lo hace la parte respectiva de la aorta izquierda.
- Persistencia del conducto arterioso de botal: el conducto permanece abierdo porque nos e contrae ni se fibrosa su pared. Esta anomalia suele asociarse con malformaciones cardiacas graves en las que hace posible que la sangre circule de manera diferente de lo normal y evite la muerte del paciente.
- Coartacion de la aorta: existe un estrechamiento anular en la pared de la aorta previo o posterior a la desembocaduta del conducto de botal.

Defectos el sistema venoso:

- Vena cava superior doble: se produce porque no se forma la anastomosis intercardinal y persiste toda la ena cardinal anterior izquierda que desemboca en la auricula derecha a traves del seno coronario.
- Vena cava superior izquierda: se produce porque persiste toda la vena cardinal anterior izquierda y desaparece la parte proximal de la vena cardinal derecha, al reves de lo que sucede normalmente. Como consecuencia, la sangre del lado derecho pasa al lado izquierdo a traves de la anastomosis intercardinal.
- Conexión anormal de las venas pulmonares: las venas pulmonares desembocan en la auricula derecha o en la vena cava superior, en lugar de hacerlo en la auricula izquierda.

Defecto de las valvulas:

- Atresia valvular: la obliteracion total o de una o mas valvulas del corazon se debe a que se fusionan entre si los bordes libres de sus valvas. Puede afectar cualquier valvula, la aortica, la pulmonar, la mitral o la tricuspide.
- Estenosis valvulares: la obliteracion parcial de la valvula aortica o de la pulmonar se produce por la sufion incompleta de los bordes libres de sus valvas semilunares.

TP7: DESARROLLO DEL SISTEMA RESPIRATORIO Y DIGESTIVO. CAVIDADES CORPORALES Y MESOS

Desde sus inicios como un intestino tubular simple, el desarrollo del aparato digestivo se produce a varios niveles, incluyendo los patrones moleculares, el alargamiento y la morfogénesis del propio tubo digestivo, las inducciones e interacciones tisulares que permiten la formación de las glándulas digestivas, y la maduración bioquímica de los epitelios secretores y absortivos asociados al aparato digestivo. La formación del aparato respiratorio empieza con una evaginación ventral del intestino anterior. Sin embargo, pronto esta evaginación emprende un patrón de desarrollo único, aunque sigue algunos de los patrones básicos de las interacciones epitelio-mesénquima típicas de otras glándulas asociadas al intestino. Al comienzo, tanto el aparato respiratorio como el digestivo se forman en una cavidad corporal común, pero las consideraciones funcionales obligan a una posterior división de esta cavidad corporal primitiva en un componente torácico y otro abdominal.

APARATO DIGESTIVO

El tubo digestivo endodérmico primitivo está limitado en su extremo cefálico por la membrana orofaríngea y en el caudal por la placa cloacal. En función de su estrecha relación con el saco vitelino a través del pedículo vitelino (onfaloentérico), el intestino se puede dividir en un intestino anterior, uno medio con el fondo abierto y otro posterior. La membrana bucofaringea se rompe en el transcurso de la cuarta semana, mientras que la membrana cloacal desaparece a comienzos de la septima semana. TANTO EL ENDODERMO COMO EL ECTODERMO APORTAN UNICAMENTE EL EPITELIO DE LA MUCOSA DEL TUBO DIGESTIVO Y EL PARENQUIMA DE LAS GLANDULAS ANEXAS, YA QUE LAS CAVIDADES MUSCULOCONECTIVAS DEL TUBO Y EL ESTROMA DE LAS GLANDULAS DERIVAN DEL MESODERMO CIRCUNDANTE.

Envueltos por la hoja visceral del peritoneo, varios sectores del tubo digestivo crecen en el espacio que les cede la cavidad peritoneal. Ademas frecuentemente esos sectores se sostienen mediante laminas (mesos) que unen el tubo digestivo a la pared corporal. El tubo se divide en 5 sectores para su mejor estudio:

- Faringe primitiva: sus derivados se ven en cara-nariz-boca.
- Intestino anterior: de este derivan el esofago, el estomago, una parte del duodeno, el pancreas y el higado.
- Intestino medio: forma el resto del duodeno, el yeyuno, el ileon y el ciego (con el apendice cecal), el colon ascendente, y los dos tercios proximales del colon transverso. Ademas, en el intestino medio desemboca el conducto vitelino.
- Intestino posterior: forma el tercio distal del colon transverso, el colon ascendente y el colon sigmoide.
- Cloaca: un sector de la pared ventral de la cloaca esta adosado al ectodermo superficial y ambos epitelios (el endodermo de la cloaca y el ectodermo) componen la membran cloacal, por fuera de la cual se encuentra el proctodeo. La alantoides surge de la pared ventral de esta y los conductos de wolff desembocan en sus paredes laterales. La evolucion primitiva de la cloaca depende del tabique urorrectal, una lamina mesodermica que se origina entre la alantoides y el intestino posterior y que crece en direccion a la membrana cloacal, con la cual se fusiona. Como consecuencia el tabique urorrectal divide a la cloaca en un sector dorsal y en otro ventral: seno anorrectal y seno urogenital. El primero se continua con el intestino posterior y da origen al recto y a la parte cefalica del conducto anal. En cambio, el segundo, genera estructuras pertenecientes a los sistemas urinario y genital. En el sitio donde el tabique urorrectal se fusiona con la membrana cloacal se forma un engrosamiento mesodermico llamado perineo primitivo que divide a la membrana cloacal en dos sectores, la membrana anal y la membrana urogenital. La primera queda vinculada con el seno anorrectal y la segunda con el seno urogenital. Cuando la membrana anal se rompe, el endodermo del seno anorrectal se continua con el ectodermo del proctodeo, cuyo epitelio da origen a la parte caudal del conducto anal y al ano, es decir, al ultimo tramo del tubo digestivo.

E S O F A G O

En la zona inmediatamente caudal a las bolsas faríngeas más posteriores en un embrión de 4 semanas, la faringe se estrecha de forma abrupta y aparece una pequeña evaginación ventral.

Deriva de la parte del intestino anterior situada entre el nacimiento del esbozo laringotraqueal y la dilatacion del estomago. Debe recordarse que el tabique traqueoesofagico forma la pared ventral del sector cefalico del esofago. Inicialmente es corto, pero en el transcurso de la septima semana alcanza su largo definitivo. Ademas, durante un tiempo la mucosa esofagica oblitera la luz del conducto, cuya reapertura se produce en la duodecima semana como resultado de la muerte de las celulas axiales. El musculo de la parte cefalica del esofago esta compuesto pro celulas musculares estriadas derivadas del mesodermo de los ultimos arcos branquiales, en cambio, las celulas musculares lisas de la parte caudal del esofago son aportadas por el mesodermo de la hoja visceral circundante.

En fases muy tempranas (a las 5 semanas del embarazo) se puede reconocer ya el primordio de la capa muscular circular interna del esófago, y hacia las 8 semanas empieza a tomar forma la capa longitudinal externa. Toda la musculatura del esófago está inervada por el nervio vago. La capa más interna (mucosa) consta de un epitelio, derivado del endodermo, y de una capa subyacente de tejido conjuntivo, la lámina propia. Una gruesa capa de tejido conjuntivo laxo (submucosa) separa la mucosa de las capas musculares externas.

E S T O M A G O

El estómago inicial está suspendido de la pared dorsal del cuerpo mediante una porción de mesenterio dorsal que se denomina mesogastrio dorsal, y se conecta a la pared ventral del cuerpo por medio de un mesenterio ventral que también engloba al hígado en desarrollo. El primer esbozo del estomago consiste en una dilatacion del sector del intestino anterior que continua al esofago. Debido a que sus paredes laterales se acercan entre si, al principio el estomago presenta dos caras, una derecha y otra izquierda, y dos borde, uno ventral y otro dorsal. Despues el borde dorsal, crece mas que el ventral, se hace convexo y se transforma en la curvatura mayor del estomago. En cambio el borde ventral crece mas lentamente, se torna concavo y se convierte en la curvatura menor. Mientras se producen estos cambios, el estomago rota unos 90 grados en torno a su eje longitudinal, de modo que su cara izquierda pasa a ser ventral, su cara derecha se vuelve dorsa, su borde dorsal (curvatura mayor) se ubica del lado izquierdo, y su borde ventral (curvatura menor) se orienta hacia la derecha.

Otra clase de rotacion del estomago, es la que desplaza su extremo cefalico hacia la izquierda y su extremo caudal (donde se forma el piloro) hacia la derecha. Como consecuencia de esto, el estomago queda oblicuo, la curvatura mayor mira hacia la izquierda y abao y la curvatura menor hacia la derecha y arriba.

D U O D E N O

La primera parte del duodeno deriva del intestino anterior y la parte restante del intestino medio. El limite entre ambas coincide con las desembocaduras de los conductos excretores del pancreas y del higado. La primera, es irrigada por la arteria cefalica y la segunda por la mesenterica superior. Cuando el estomago rota, el duodeno gira en el mismo sentido, se desplaza y crece. Como resulta de estos procesos, el duodeno adquiere la forma de una C y se apoya contra la pared dorsal derecha del abdomen. La rotacion del duodeno influye en el desarrollo del pancreas y de las vias biliares. Al igual que en el esofago, la proliferacion de las celulas de la mucosa del duodeno ocluye transitoriamente la luz.

V I A S B I L I A R E S E H I G A D O

El primero esbozo de las vias biliares y del higado es una evaginacion endodermica hueca que nace de la cara ventral del duodeno. Despues de recorrer un corto trayecto dentro del mesoduodeno entral, el extremo distal de esa evaginacion emite dos brotes (uno menor y uno mayor) los cuales son los precursores de la vesicula biliar y del parenquima hepatico respectivamente. El tramo comprendido entre el duodeno y los brotes corresponde al conducto coledoco.

El brote menor forma el conducto cistico y la vesicula biliar. La luz de la vesicula desaparece transitoriamente al ser invadida por la proliferacion de las celulas de la mucosa. El brote mayor, ingresa en el mesogastrio ventral y su endodermo invade el mesodermo del septum transverso, donde se ramifica. Las ramas dan origen a las vias biliares intrahepaticas y a los hepatocitos. Estos se asocian con los sinusoides del sistema porta, los cuales se generan en el espesor del septum transverso a partir de las ramas finales de las venas vitelinas.

En sintesis, el higado tiene triple origen:

- La estroma conectiva deriva del mesodermo del septum transverso que ademas provee la capsula del organo (no todo el septum transverso se incorpora en el higado, ya que su parte cefalica se coloca entre el torax y el abdomen y participa en la formacion del diafragma)
- El parenquima (integrado por el epitelio de las vias biliares y por los hepatocitos de los lobulillos hepaticos) deriva del endodermo del esbozo hepatico (del brote de mayor tamano)
- Los sinusoides hepaticos del sistema porta derivan de las venas vitelinas.

La parte proximal del brote de mayor tamaño no penetra en el septum transverso y se convierte en el conducto hepatico, cuya desembocadura en el coledoco coincide con el lugar de nacimiento del conducto cistico. Al principio se vio que estos esbozos se originan en la cara ventral del duodeno, sin embargo, debido a que el duodeno rota sobbre su eje longitudinal y a que existe un crecimiento diferencial de su pared, el nacimiento del esbozo comun, es decir, la desembocadura del coledoco en el duodeno se translada al lado dorsal.

En las primeras etapas, el higado crece a un ritmo acelerado y ocupa gran parte de la cavidad abdominal, despues, su tamaño relativo se reduce y se forman los lobulos derecho, izquierdo, caudado y cuadrado que caracterizan al higado del adulto. A partir de la sexta seman, el higado produce una cantidad significatia de celulas sanguineas, esta actividad hepatopoyetica declina en el quinto mes y cesa antes del nacimiento. En el cuarto mes de la vida prenatal, los hepatocitos comienzan a elaborar pigmentos biliares, los cuales son conducidos hacia el duodeno por las vias biliares y se mezclan con las secreciones intestinales que originan la materia fecal del recien nacido, a la que le otorgan un color verde. En el cuarto mes, tambien se inicia la produccion y el almacenamiento de glucogeno por parte del higado. En cambio, la funcion destoxificante hepatica comienza en los ultimos meses de embarazo.

P A N C R A S

El pancreas se forma con el concurso de dos esbozos endodermicos, uno que nace en la cara dorsal del duodeno y otro que surge del coledoco, es decir, en el lado ventral del intestino. El primer que aparece es el esbozo dorsal, que es una evaginacion hueca que crece en el espesor del mesoduodeno dorsal. El esbozo ventral del pancreas tambien es hueco y crece en el espesor del mesoduodeno ventral, junto al esbozo de las vias biliares y del higado. Mientras el duodeno rota sobre su eje longitudinal, distintas partes de su pared no crecen uniformemente sin oen forma diferencial. Este tipo de crecimiento, mas que la rotacion, desplaza el origen del esbozo pancreatico ventral (y por lo tanto del coledoco) hacia el lugar de origen del esbozo pancreatico dorsal que se va trasladando hacia el lado izquierdo del cuerpo.

Por consecuencia, ambos esbozos pancreaticos se ponen en contacto y se fusionan entre si. El esbozo ventral forma casi toda la cabeza de la glandula, mientras que el esbozo dorsal genera el resto de la cabeza, el cuerpo y la cola del pancreas. Los conductos excretores primitivos tambien se fusionan. Al principio los esbozos del pancreas son huecos. Mas tarde mientras crecen en el espesor del mesodermo forman cordones macizos que se ramifican como un racimo de uvas. Estos cordones adquieren una luz central y se convierten en los conductos tributarios de wirsung y de santorini. Finalmente, los adenomeros de la glandula surgen del extremo distal de los conductos pancreaticos mas pequeños. La capsula y los tabiques conectivos del pancreas derivan del mesodermo circundante.

Los primeros rudimentos de los islotes de langerhans del pancreas endocrino son brotes macizos que nacen de la pared de los conductos pancreaticos mas pequeños. Luego esos brotes se desprenden y forman grupos celulares independentes, diseminados entre las estructuras secretoras y excretoras del pancreas exocrino. Las celulas A, B, delta y F caracteristicas de los islotes de langerhans definitivos se diferencian tempranamente. Las celulas B comienzan a secretar insulina a partir del tercer mes de la vida prenatal.

I N T E S T I N O

Antes ya se describio el duodeno, ahora se describe el resto: yeyuno, ileon, ciego, colon, recto. El alargamiento que experimenta el intestino medio durante la quinta semana genera le asa intestinal con forma de V. Donde se unen las ramas cefalicas y caudal del asa nace el conducto vitelino, que como se sabe ocupa el celoma umbilical. Ademas, a fines de la quinta semana aparece un abultamiento en la rama caudal

del asa que es el esbozo del ciego. El asa intestinal es forzada a ingresar en el celoma umbilical (hernia umbilical fisiologica) porque el abdomen no tiene espacio suficiente para contenerla debido al gran crecimiento del higado y de los riñones. La salida del asa se produce cuando el celoma umbilical se desocupa por la desaparicion del conducto vitelino.

Cuando se encuentra en el celoma umbilical, el asa intestinal rota unos 90º alrededor de un eje imaginario, observada desde el lado ventral del cuerpo embrionario, el asa gira en sentido contrario a las agujas del reloj. Debido a que el higado y los riñones reducen sus tamaños relativos en el curso del tercer mes de desarrollo, el intestino regresa al abdomen. Durante su retorno, el asa intestinal experimenta una segunda rotacion, que se produce en el mismo sentido que la primera, pero con un giro de 180º. Sumados a los 90º anteriores, la rotacion final es de 270º. Por ende, la primitiva rama cefalica del asa pasa al lado izquierdo del cuerpo y la rama mas caudal se ubica en el lado derecho.

La primera rama del asa intestinal que regresa al abdomen es la cefalica. Pronto se alarga y se convierte en el yeyuno y en la parte proximal del ileon, cuya parte distal deriva de la rama caudal del asa. Por lo tanto, el limite entre ambas partes del ileon corresponde al lugar de origen del desaparecido conducto vitelino. El ultimo segmento del intestino medio que regresa a su cavidad abdominal es el que da origen al ciego, el cual se situa en el cuadrante superior derecho del abdomen, cerca del higado. Debido a que posteriormente ese segmento del intestino se alarga, el ciego desciende hasta la fosa iliaca derecha (su lugar definitivo) y se forma el colon asendente. Las partes siguientes del tubo intestinal corresponden al colon transverso, al colon descendente y al colon sigmoide.

Debido a que el lado caudal del ciego crece mas lentamente que sus otros lados, su pared forma un diverticulo, el apendice cecal. El recto deriva del seno anorrectal, es decir, de la parte mas dorsal de la cloaca despues que esta es dividida por el tabique urorrectal. Al igual que en el duodeno, aldunos sectores del intestino delgado se ocluyen transitoriamente, luedo de ser invadidos por la proliferacion de las celulas de la mucosa. a fines del tercer mes de desarrollo se forman las ellosidades intestinales no solo en el intestino delgado sino tambien en el intestino grueso, aunque en este ultimo desaparecen.

CONDUCTO ANAL Y ANO

Tiene dos origenes, pues sus dos tercios proximales derivan del endodermo del seno anorrectal (al igual que el recto) y su tercio distal se desarrolla a partir del ectodermo del proctodeo, que ademas forma el ano. El limite entre los sectores endodermico y ectodermico del conducto anal corresponde a la insercion de la desaparecida membrana anal.

MALFORMACIONES CONGENITAS

- Estenosis esofagica: la estrechez de la luz esofagica se debe a su insuficiente reapertura despues que se ocluye por proliferacion de las celulas de la mucosa.
- Atresia esofagica: acompañada o no por una fisura traqueoesofagica, la oclusion total del esofago se genera por el desarrollo defectuoso del tabique traqueoesofagico. Esta anomalia produce polihidramnios (acumulacion excesiva de liquido en la cavidad amniotica) debido a que el liquido amniotico ingerido no puede avanzar hacia el intestino.
- Esofago corto: el esofago es corto debido a que durante su desarrollo no se alarga suficiente. Como consecuencia, el estomago es traccionado hacia el torax y se genera una hernia hiatal secundaria.
- Estenosis pilorica: la estrechez de la luz del piloro se debe al desarrollo exagerado de las capas musculares del tubo intestinal situadas entre el estomago y el duodeno.
- Estenosis duodenal: la estrechez de la luz del duodeno se debe a su insuficiente reapertura despues que se ocluye por la proliferacion de las celulas de la mucosa.
- Atresia duodenal: la oclusion total de la luz duodenal se debe a que no se reabre despues que se ocluye por la proliferacion de las celulas de la mucosa.
- Atresia de la vesicula biliar: la genesis de esta anomalia es similar a la de la atresia duodenal.
- Defectos de las vias biliares: aunque muy raramente, las vias biliares extrahepaticas pueden presentar las siguientes anomalias: conducto cistico largo, falta de consucto cistico, falta de vesicula biliar, vesicula biliar doble, quiste de coledoco, etc.
- Pancreas anular: el duodeno esta rodeado por un anillo pancreatico que suele obstruirlo. Se debe a que el esbozo ventral del pancreas emite un brote que crece por delante del duodeno.
- Pancreas ectopico: puede localizarse pequeñas porciones de pancreas en la pared del bazo, del esofago, del intestino delgado o de la vesicula biliar.
- Fibrosis quistica: la fibrosis quistica se transmite geneticamente y se debe a que los adenomeros pancreaticos secretan un material muy viscoso que obstruye los conductos de la glandula. Estas obstrucciones generan quistes que suelen infectarse y fibrosarse. Los bronquios sufren los mismos defectos. Ademas, debido a que las enzimas pancreaticas no llegan al intestino y a que este tambien secreta materiales muy viscosos, los alimentos no se digieren y se producen obstrucciones intestinales.
- Estenosis y atresias intestinales: las estenosis y las atresias que afectan el yeyuno y el ileon son menos frecuentes que las duodenales.
- Onfalocele: el onfalocele se produce como consecuencia de la retencion del asa intestinal en el celoma umbilical (hernia umbilical fisiologica). La pared del saco herniario deriva del amnios que envuelve al cordon umbilical.
- Hernia umbilical congenita: la hernia umbilical congenita no es una malformacion del sistema digestivo sino una anomalia que se produce por el cierre defectuoso del anillo umbilical. Asi, envueltas por el peritoneo y por el amnios, las visceras salen del abdomen a traves de ese anillo.
- Rotacion defectuosa del asa intestinal: el asa intestinal rota en forma invertida, en forma incompleta o no rota según el tipo y la gravedad del defecto, las distintas partes del intestino se localizan en las mas diversas posiciones. Ademas, debido a que estos cuadros

suelen acompañarse de una insuficiente fijacion del tubo intestinal en la pared del abdomen, el intestino puede retorcerse y por lo tanto, ocluirse.

- Duplicacion del tubo intestinal: la duplicacion se produce en cualquier sector del tubo intestinal y la parte duplicada suele comunicarse con el intestino. Cuando no lo hace se forma un quiste.
- Diverticulo de meckel: se debe a que persiste la parte proximal del conducto vitelino, de modo que es una pequeña evaginacion que nace del ileon. Su pared posee todas las capas del intestino y puede contener tejido gastrico o pancreatico ectopico. A veces el extremo distal del diverticulo se conecta con el ombligo mediante un cordon fibroso o se abre en la superficie a traves de una fistula.
- Anomalias del apendice cecal: puede producirse agenesia o duplicacion del apendice cecal.
- Ciego no escendido y agenesia del colon ascendente: la retencion del ciego en el cuadrante superior derecho del abdomen (su posicion transitoria cuando retorna del celoma umbilical a la cavidad abdominal) hace que no se desarrolle el colon ascendente. En estos casos, las apendicitis suelen confundirse con afecciones de la vesicula biliar
- Megacolon aganglionar congenito: el defecto primario del megacolon aganglionar congenito es la falta de inervacion parasimpatica de un sector del intestino (generalmente el recto) porque no arribaron las celulas nerviosas desde las crestas neurales. Debido a que carece de peristaltismo, la parte afectada se obstruye con materias fecales. Ademas, estas se acumulan en el segmento del intestino previo a la obstruccion y lo dilatan. Si bien en el segmento dilatado el peristaltismo es normal, sus contracciones no bastan para hacer avanzar materias fecales y eliminar el obstaculo.
- Agenesia anorrectal: se debe al desarrollo defectuoso del tabique urorrectal. La parte superior del recto termina en un saco que se comunica por medio de una fistula con la vagina, con la vejiga o con la uretra masculina. La parte inferior del recto, el conducto anal y el ano estan ausentes.
- Atresia rectal: no existe comunicación entre el recto y el conducto anal, de modo que el primero termina como un saco ciego. El conducto anal y el ano son normales.
- Estenosis anal: la estrechez del conducto anal se debe a que el tabique urorrectal se desvia de su trayectoria cuando crece hacia la membrana cloacal.
- Ano perforado: la persistencia de la membrana anal impide la comunicación del conducto anal con el exterior. El extremo caudal del intestino termina en un saco ciego.

APARATO RESPIRATORIO

El esbozo laringotraqueal nace de la pared ventral de la faringe primitiva en el extremo caudal de esta ultima. Se trata de una evaginacion hueca que crece en direccion caudal, por delante del esofago, con el que mantiene una amplia comunicación. Excepto a la altura del orificio laringeo, esa comunicacion desaparece debido a que de las paredes laterales del intestino primitivo surgen dos crestas longitudinales que se fusionan entre si y forman un tabique entre la traquea y el esofago. El tabique traqueoesofagico se desarrolla en direccion caudocefalica.

El esbozo laringotraqueal da origen a la faringe y a la traquea. Ademas su extremo caudalemite dos evaginaciones llamadas brotes broncopulmonares, que originan los bronquios y los pulmones. Debe advertirse que el endodermo del esbozo laringotraqueal y de los brotes broncopulmonares forma solamente el epitelio que reviste la luz de los conductos respiratorios, pues el tejido conectivo, los musculos y los cartilagos de estos conductos derivan del mesodermo que envuelve el endodermo.

LARINGE

Deriva de la parte cefalica del esbozo laringotraqueal, cuyo endodermo esta rodeado por mesodermo de los arcos branquiales cuarto, quinto y sexto. Como se vio, este mesodermo genera los musculos y los cartilagos de la laringe. Si se observa el piso de la faringe desde la luz del intestino, se ve el nacimiento del esbozo laringotraqueal (u orificio laringeo) que presenta las siguientes caracteristicas: 1) tiene forma alargada; 2) se encuentra por detrás la copula de la lengua y esta flanqueado por dos elevaciones mesodermicas, las tumefacciones aritenoideas; 3) entre el orificio y la copula existe otra elevacion mesodermica, la protuberancia epiglotica, que deriva de la parte caudal de los cuartos arcos branquiales.

Las tumefacciones aritenoideas crecen hacia la protuberancia epiglotica y convierten el orificio laringeo en la glotis primaria. Luego pueden observarse la glotis definitiva y la epiglotis, esta ultima deriva de la protuberancia epiglotica. Los primeros esbozos de las cuerdas vocales aparecen en el curso de la decima semana de desarrollo. Se tratan de pliegues que se forman en las paredes laterales de la laringe y ocluyen parcialmente la luz.

TRAQUEA

Deriva de la parte caudal del esbozo laringotraqueal, comprendida entre la laringe y el nacimiento de los brotes broncopulmonares. La pared dorsal de la traquea se forma a partir del tabique traqueoesofagico. Despues, la traquea se alarga, aumenta de diametro y su pared se rodea parcialmente de cartilago.

BRONQUIOS Y PULMONES

Los primeros esbozos de los bronquios y de los pulmones son los brotes broncopulmonares izquierdo y derecho. Estos crecen en direccion lateral, ventral y caudal y se asocian a las pleuras viscerales de sus respectivas cavidades pleurales dentro de las cuales se desarrollan los pulmones. Asi, a medida que los brotes broncopulmonares emiten las sucesivas ramas del arbol respiratorio, estas son revestidas por las

pleuras viscerales que ademas de aportar las capas conectivas, cartilaginosas y musculares de los nuevos conductos se convierten en las pleuras viscerales de los pulmones definitivos (las pleuras viscerales y parietales derivan de los mesodermos laterales).

Los brotes broncopulmonares se convierten en los bronquios principales izquierdo y derecho. A continuacion, de los extremos de estos bronquios nacen, respectivamente, los dos bronquios lobulares del pulmon izquierdo y los tres del pulmon derecho. Posteriormente del extremo distal de cada bronquio lobular nacen dos ramas de menor calibre, y este proceso de ramificacion dicotomica se repite en el extremo distal de las sucesivas ramas hijas hasta 27 veces. Las ultimas ramas se forman despues del nacimiento.

Las ramas surgidas de las nueve a doce primeras divisiones reciben el nombre de bronquios segmentarios. Las siguientes ramas corresponden a los bronquios propiamente dichos, a los bronquios terminales y a los bronquios respiratorios. Estos ultimos conductos se ramifican y generan de tres a seis conductos alveolares cada uno, de los cuales nacen los sacos alveolares con sus alveolos.

A medida que el arbol respiratorio se ramifica, el mesodermo circundante aporta el tejido conectivo, los cartilagos y los musculos de los conductos. En el tejido conectivo se forman los vasos tributarios de las arterias y de las venas pulmonares. La histogenesis de los pulmones se divide en tres etapas:

- Etapa seudoglandular: transcurre entre la quinta semana y el cuarto mes de vida prenatal, se generan los bronquios, los bronquiolos propiamente dichos y los bronquiolos terminales, es decir, el sistema de conduccion del aire.
- Etapa canalicular: abarca el quinto y el sexto mes de vida prenatal, se forman los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares, es decir, las primeras estructuras responsables de la ventilacion pulmonar. Ademas, crece el tamano de los conductos formados en la etapa anterior y aumenta la vascularizacion de los pumones.
- Etapa alveolar: se extiende desde el septimo mes de la vida prenatal hasta los ocho años de edad, se desarrollan los sacos alveolares y se incrementa la vascularizacion de los pulmones. La pared de los alveolos poseen neumonocitos I, las cuales estan en intimo contacto con el endotelio de los capilares sanguineos que transitan por el tejido interalveolar. En esta etapa aparecen tambien los neumonocitos II que secretan sulfactante, agente tensioactivo pulmonar que reduce la tension de la superficie de los alveolos, lo cual evita que el aire deteriore su epitelio, mantiene la expansion alveolar y facilita el intercambio gaseoso entre el aire y la sangre.

Durante la vida prenatal la luz de los conductos bronquiales y pulmonares esta ocupada por una mezcla de liquido amniotico y secreciones producidas por el epitelio repiratorio. El liquido amniotico ingresa en el arbol broncopulmonar como consecuencia de los debiles y esporadicos movimientos respiratorios que el feto realiza a partir del tercer mes. De lo antedicho se deduce que el aire que penetra en los pulmones del recien nacido durante las primeras respiraciones no ingresa en un organo colapsado sino expandido y lleno de liquido amniotico. Este se elimina al ser absorbido por los capilares sanguineos y linfaticos de los alveolos pulmonares, aunque una pequeña parte se expulsa previamente a traves de la boca, debido a la compresion que sufre el torax cuando pasa por el canal de parto.

Cuando el aire llega a los alveolos, comienza el intercambio cruzado entre el oxigeno y el dioxido de carbono de la sangre pulmonar con estos mismos gases del aire (el sulfactante facilita este intercambio y protege al epitelio alveolar). Ademas el comienzo de la actividad respiratoria incrementa el flujo sanguineo de las arterias y de las venas pulmonares.

MALFORMACIONES CONGENITAS

- Membrana laringea: la presencia de una lamina epitelial entre las cuerdas vocales ocluye parcialmente la luz de la laringe.
- Fistula traqueoesofagica: se produce cuando no se fusionan entre si las crestas que forman el tabique traqueoesofagico. El defecto puede reproducirse a una comunicación entre la traquea y el esofago o complicarse por la presencia de una atresia esofagica.
- Estenosis traqueal: se debe a que el tabicamiento traqueoesofagico se desplaza hacia el lado ventral y reduce el diametro de la traquea.
- Diverticulo traqueal: es un bronquio supernumerario conectado a la traquea, a veces con teijdo pulmonar en su extremo.
- Quistes bronquiales: se producen cuando los bronquios terminales no se ramifical y generan sacos solitarios o multiples que se llenan de secreciones.
- Agenesia pulmonar: puede ser unilateral o bilateral y se produce cuando fracasa el desarrollo de uno o de los dos brotes broncopulmonares.
- Lobulos pulmonares accesorios: se producen porque se forman bronquios lobulares supernumerarios.
- Fibrosis quistica.
- Enfermedad de las membranas hialinas: se debe a la insuficiente secrecion de sulfactante por parte de los neumonocitos II, como consecuencia, el aire que penetra con las primeras respiraciones lesiona los alveolos, cuyo epitelio se descama y se mezcla con elementos provenientes de la sangre. Esta mezcla forma una membrana que cubre la pares de los conductos respiratorios implicaods en la ventilacion, lo cual perturba el intercambio gaseoso. La enfermedad de las membranas hialinas suele matar a la cuarta parte de los recien nacidos que la padecen, generalmente prematuros o hijos de madres diabeticas.

CAVIDAES CORPORALES Y MESOS

Antes se vio como la placa cardiogenica y los mesodermos laterales del disco embrionario se laminan y dan lugar a dos hojas mesodermicas (una dorsal y otra ventral), entre las cuales queda contenida una cavidad con forma de horquilla: el celoma intraembrionario. La hoja dorsal, en contacto con el ectodermo, se denomina mesodermo somatico o parietal, mientras que la hoja ventral, en contacto con el endodermo se conoce como mesodermo esplacnico o visceral.

Según los organos con los que se asocia, el celoma intraembrionario se divide en tres sectores: celoma pericardico (que corresponde a la placa cardiogenica y abarca la curva de la horquilla); celomas pleurales (que corresponden a las partes mas cefalicas de los mesodermos laterales, de modo que abarcan las porciones iniciales de las ramas izquierda y derecha de la horquilla, linderas con los primeros somitas); celomas peritoneales (que constituyen las porciones restantes de esas ramas). en el transcurso de la cuarta semana quedan configuradas las cavidades corporalesdefinitivas: cavidad pericardica (que aloja al corazon); las dos cavidades pleurales (o conductos pericardioperitoneales que se asocian con los pulmones en desarrollo); y la cavidad peritoneal (que aloja las visceras abdominopelvicas). Estos compartimientos se encuentran entre las hojas mesodermicas parietales y viscerales, las cuales (con los nombres de pericardio, pleura y peritoneo) participan en la formacion de las siguientes estructuras:

- Las hojas parietales intervienen en el desarrollo de las paredes corporales y de los miembros, donde forman la dermis, la hipodermis, los vasos sanguineos y linfaticos, los huesos, las articulaciones y los musculos (salvo los de los miembros).
- Las hojas viscerales aportan los tejidos mesodermicos de la estroma de las visceras macizas y los de la pared de los organos huecos derivados del intestino primitivo. Tambien forman los mesos, es decir, las membranas bilaminares tendidas entre el intestino y la pared corporal. Ademas de sujetar los organos, los mesos son las vias anatomicas por las que les llegan los vasos y los nervios.

Las cavidades corporales ceden sus espacios para que los organos pueden desarrollarce y crecer. No obstante, debido a que estan cubiertos por las hojas mesodermicas viscerales (uno de los limites de las cavidades), los organos no se localizan realmente en su interior. Si bien al principio, todas las cavidades estan interconectadas, posteriormente la cavidad pericardica se separa de las cavidades pleurales y estas, de la cavidad peritoneal. Ademas debido a otros factores (como el desplazamiento de los organos, su crecimiento diferencial, la rotacion del estomago y de los intestinos, el alargamiento de estos ultimos, etc), los mesos inicialmente muy sencillos experimentan crecimientos diferenciales, plegamientos enmarañados y fusiones entre sus partes, por lo que al cabo de estos procesos presentan una morfologia muy completa.

Estructuras que separan las cavidades pericardica de las cavidades pleurales:

La cavidad pericardica se separa de las cavidades pleurales debido a que en las paredes laterales del torax aparecen dos tabiques mesodermicos que corren en direccion cefalocaudal, las membranas pleuropericardicas. Estas membransa crecen una hacia la otra arrastradas por los conductos de Cuvier, los cuales transitan por ellas antes de llegar al corazon. La separacion de las cavidades culmina cuando las membranas pleuropericardicas se fusionan entre si y con el meso del esofago. El conducto de Cuvier derecho aumenta de calibre (debe recordarse que participa en la formacion de la vena cava superior) y el izquierdo desaparece.

Mientras tanto, las cavidades pleurales, inicialmente reducidas al tamaño de simples conductos (por ello se llaman tambien conductos pericardioperitoneales) se expanden impulsadas por el crecimiento de los brotes broncopulmonares. Debido a que los brotes crecen no solo en direccion lateral sino tambien en direccion ventral, mientras empujan las pleuras viscerales desplazan la linea de insercion de las membranas pleuropericardicas hacia la region retroesternal del torax. Estos cambios producen las siguientes transformaciones:

- Las membranas pleuropericardicas se situan a los lados del corazon, tendidas entre el meso del esofago y la pared ventral del torax, por detrás del esternon.
- En las superficies pericardica y pleura, las membranas pleoruperiardicas estan cubiertas por el pericardio parietal y por la pleura parietal, respectivamente. Aquí, la pleura parietal recibe el nombre de pleura pericardica o mediastinica.
- El mesodermo de las paredes ventrolaterales del torax al principio corresponde a las hojas parietales de las pleuras y del pericardio. Posteriormente, cuando las membranas pleuropericardicas se desplazan hacia el lado entral, el mesodermo corresponde explusivamente a las hojas de las pleuras, que aquí se denominan pleuras costales.

Estructura que separa las cavidades pleurales de la cavidad peritoneal:

Formacion del diafragma:

Las cavidades pleurales se separan de la cavidad pertoneal debido al desarrollo del diafragma, un tabique musculotendinoso que se situa entre el torax y el abdomen. El diafragma se forma con la participacion de las siguientes estruturas:

- Septum transverso: el septum transverso deriva del polo caudal del pericardio parietal y gran parte de el interviene en el desarrollo del higado. La parte restante del septum transverso, situada encima del higado es la que participa en la formacion del diafragma. Para ello se convierte en un tabique horizontal que se fusiona con la pared ventral del cuerpo y crece en direccion dorsal hacia las otras estructuras formadoras del diafragma.
- Meso de esofago: el mesoesofago es el tabique mesodermico sagital que se extiende desde la pared dorsal del torax hasta el esofago. Despues de rodear el esofago, se fusiona con el tabique que deriva del septum transverso.
- Membranas pleuroperitoneales: las membranas nacen de las paredes dorsolaterales del cuerpo y forman dos tabiques horizontales, los cuales crecen en direccion al mesoesofago y al tabique derivado del septum transverso y se fusionan con ellos.
- Pared corporal: los brotes broncpulmonares y las cavidades pleurales no solo crecen en direccion lateroventral sino tambien en direccion caudal, es decir, hacia el diafragma. Este crecimiento genera en la pared corporal un anillo mesodermico que se fusiona con el brote externo de las membranas pleuroperitoneales y del septum transverso.

Del septum transverso deriva el centro frenico, cuya cara inferior se relaciona con la zona del higado desprovista de capsula. El mesoesofago genera los pilares musculares en torno de los orificios diafragmaticos que comunican el torax con el abdomen. Finalmente, las membranas pleuroperitoneales y el anillo muscular que deriva de la pared corporal forman las partes restantes del diafragma. Debido a que

inicialmente el septum transverso se localiza en el sector del cuerpo donde se forma el cuello, se le incorporal los miotomas de los somitas cervicales tercero, cuarto y quinto.

Cavidad peritoneal y mesos:

El desarrollo del peritoneo y de sus mesos esta intimamente ligado al desarrollo de los organos abdominales, especialmente los del sistema digestivo. Es que el peritoneo y los mesos acompañan solidariamente los cambios de forma, tamaño y posicion que experimentan esos organos, lo mismo que sus relaciones con los organos vecinos. Antes de describir la evolucion de los mesos es necesario definir los siguientes terminos:

- Meso: es la membrana tendida entre un organo y la pared corporal. se forma al adosarse entre si las dos hojas viscerales del peritoneo. Por el meso transitan vasos y los nervios destinados al organo. El meso pone la raiz parietal y una raiz visceral, que corresponden a sus implantaciones en la pared corporal y en el organo, respectivamente. Debido al gran alargamiento que experimentan algunos sectores del tubo intestinal, en ellos la raiz visceral es mucho mas extensa que la raiz parietal y los mesos adquieren la forma de un abanico.
- Epiplon: toda membrana tendida entre dos organos, no entre un organo y la pared corporal, como los mesos.
- Ligamento: es una membrana tendida entre un organo y la pared corporal, aunque no lleva vasos ni nervios, excepto lso destinados a su propio tejido.
- Fascia de coalescencia: es una cubierta que resulta de la fusion entre si de dos o mas membranas peritoneales, generalmente un meso y el peritoneo parietal. Como consecuencia los epitelios de las superficies en contacto desaparecen, los tejidos conectivos de las membranas se unen y se forma una nueva membrana peritoneal. Merced a este fenomeno, un organo primitivamente movil puede unirse a la pared corporal y perder gran parte de su movilidad. Mas aun, suele quedar por detras del peritoneo parietal, convirtiendose en un organo retroperitoneal secundario. Los organos retroperitoneales primarios se diferencian de los secundariosporque desde el principio se desarrollan por detrás del peritoneo parietal, como lo hacen los riñones.. En el embrion de cuatro semanas el meso dorsal se encuentra asociado al intestino primitivo desde el esofago hasta la cloaca, mientras que el meso ventral desaparece casi por completo, excepto a nivel del estomago (mesogastrio ventral) y de la parte proximal del duodeno (mesoduodeno ventral).

Evolucion del meso ventral:

Aunque en su espesor crecen los esbozos endodermicos del higado y del pancreas, el meso ventral no participa en el desarrollo de estos organos, salvo algunas partes. Ello se debe a que el meso ventral es tempranamente invadido por la parte del septum transverso que interviene en la formacion del higado.

Asi, mientras el esbozo endodermico del higado invade el septum transverso, este ingresa en el meso ventral y lo reemplaza. Ademas, por la misma causa el higado queda temporalmente situado por delante del estomago y de la pared proximal del duodeno. No todo el meso ventral es invadido por el septum transverso ya que por delante y por detrás del higado el meso persistente y da lugar a dos membranas: el ligamento falciforme, que une el higado con la pared ventral del cuerpo y el epiplon menor, tendid entre el higado y los bordes ventrales del estomago (curvatura menor) y el duodeno. El conducto coledoco, la vena porta y la arteria hepatica transitan por el borde inferior del epiplon menor, mientras que la vena umbilical corre por el ligamento falciforme. Este ultimo se llama ligamento a pesar de que contiene la vena umbilical, pero despues del naicmiento ese vaso se convierte en el ligamento redondo.

Cuando se separan los sectores del septum transverso que dan origen al centro frenico del diafragma y al higado, en torno de este ultimo el mesodermo del septum transverso forma la capsula hepatica. No obstante, en el area original del contacto (que despues se reduce a una zona relativamente pequeña) la capsula no se desarrolla, lo cual delata el origen comun de ambas estructuras. Como es obvio, la cona desprovista de capsula se localiza en la cara superior del higado y se vincula con la cara inferior del centro frenico del diafragma. Debido a que la capsula se refleja en torno de esta zona, entre el higado y el diafragma se forman el ligamento coronario y el ligamento triangular.

Evolucion del meso dorsal:

- Mesoesofago: participa en la formacion del diafragma y de los tabiques que separan la cavidad pericardica de las cavidades pleurales.
- Mesogastrio: el mesogastrio dorsal se extiende desde el borde dorsal del estomago (curvatura mayor) hasta la pared dorsal del cuerpo. Debe recordarse que en el se desarrolla el bazo, cuya presencia divide el mesogastrio dorsal en dos partes, una que va desde el estomago al bazo (epiplon gastroesplenico) y otra que va del bazo a la pared corporal. A su vez esta ultima se subdivide por la presencia del cuerpo y la cola del pancreas que provienen del mesoduodeno e ingresan en el mesogastrio dorsal, por detrás del bazo. La parte del mesogastrio dorsal que va del bazo al pancreas se llama epiplon esplenopancreatico.

  Existen dos areas del mesogastrio dorsal ajenas a los procesos antes mencionados. Una de ellas, la que se halla entre el diafragma y la futura tuberosidad mayor del estomago, forma el ligamento gastrofrenico. La otra se encuentra por debajo del epiplon gastroesplenico y genera una estructura con forma del saco llamado bolsa epiploica. Ahora vamos a ver las consecuencias de las dos rotaciones que raliza el estomago:

  La rotacion del estomago alrededor de su eje longitudinal hace que el mesogastrio dorsal (acompañado por el bazo y por el cuerpo y la cola del pancreas) deje de ocupar el plano sagital y se desplace hacia el lado izquierdo del cuerpo. Ademas, este desplazamiento genera una subcavidad peritoneal llamada transcavidad de los epiplones. El epiplon menor compone la pared ventral de la transcavidad de los epiplones y que su borde inferior forma el limite ventral del agujero epiploico, que es una abertura a traves de la cual la transcavidad de los epiplones se comunica con el resto de la cavidad pertoneal. Debe recordarse que por el borde del epiplon menor transitan el coledoco, la vena porta y la arteria hepatica.

Otra consecuencia de la rotacion del estomago alrededor de su eje longitudinal es que la parte del mesogastrio dorsal que va del pancreas a la pared corporal se aplica contra esta ultima. Debido a que esa parte del meso se fusiona con el peritoneo que cubre la pared corporal se forma una fascia de coalescencia llamada retropancreatica, por lo cual el cuerpo y casi toda la cola del pancreas pasan a una posicion retroperitoneal. La rotacion del estomago que lleva la curvatura mayor hacia el lado caudal del cuerpo hace que el area del mesogastrio dorsal situada por debajo del epiplon gastroepiploico comience a expandirse. Mas aun, forma un saco llamado bolsa epiploica, que crece en direccion caudal. Debido a que lo hace por delante del colon transverso y del intestino delgado, la bolsa epiploica se convierte en la estructura aplanada semejante a un delantal, con una pared ventral y otra dorsal. Los cambios que experimentan la bolsa epiploica son:

- La parte cefalica de la pared ventral (tendida entre la curvatura mayor del estomago y el colon transverso) adquiere el nombre de epiplon gastrocolico.
- La parte cefalica de la pared dorsal se fusiona con el colon y con el mesocolon transverso.
- Las paredes caudales de ambas paredes se unen entre si (con el consiguiente cierre de la bolsa epiploica) y forman el delantl epiploico, uno de los principales depositos de grasa del cuerpo. Al cabo de estos cambios, el epiplon gastrocolico y el delantal epiploico componen la estructura peritoneal conocida como epiplon mayor.

- Mesoduodeno: el crecimiento iferencial de la pared del duodeno (que translada el pancreas ventral a su posicion definitiva y lo une al pancreas dorsal) hace que el mesoduodeno ventral (la parte no invadida por el septum transverso) se fusione con el mesoduodeno dorsal. Por otra parte la rotacion del estomago alrededor de su eje lngitudinal hace que el duodeno adquiera la forma de la C, que se apoye contra la pared dorsal derecha del cuerpo y que se fusione con el peritoneo de la pared corporal. Como es logico, tambien los mesos duodenales ventral y dorsal (despues de unirse entre si) y la cabeza del pancreas se fusionan con la pared derecha del cuerpo. Ello da lugar a una nueva fascia de coalescencia, la fascia retroduodenopancreatica, de modo que la mayor parte del duodeno y la cabeza del pancreas pasan a una posicion retroperitoneal.
- Mesenterio: mientras los intestinos se alargan, se pliegan y rotan 270 grados en torno al eje representado pro la arteria mesenterica superior, el meso comun del yeyuno y del ileon se expande y adquiere la forma de un abanico. La insercion del mesenterio en la pared corporal dorsal sigue una linea que va desde la union duodenoyeyunal hasta la union ileocolica, es decir, hasta la fosa iliaca derecha.
- Mesocolon: como resultado de la rotacion intestinal se observan los siguientes cambios:
  - El mesocolon ascendente se fusiona con el peritoneo de la pared corporal dorsal derecha y de forma la fascia retromesocolica derecha. Como consecuencia el colon ascendente pasa a una posicion retroperitoneal. A veces, el ciego escapa de esta fijacion. Debe señalarse que la parte mas cefalica de la fascia no se fusiona con el peritoneo de la pared corporal sino con el peritoneo que cubre al duodeno y a la cabeza del pancreas, lo que da lugar a la formacion de la fascia preduodenopancreatica.
  - El mesocolon transverso se convierte en una membrana horizontal que se inserta en la pared dorsal del cuerpo, a la altura del duodeno. El colon y el mesocolon transverso se fusionan con la parte cefalica de la pared dorsal de la bolsa epiploica.
  - El mesocolon descendente tiene uan evolucion parecida a la del ascendente, ya que se fusiona con el peritoneo de la pared corporal dorsal izquierda y forma la fascia retromesocolica izquierda. Como consecuencia el colon descendente pasa a una posicion retroperitoneal.
  - El mesosigmoideo se convierte en una membrana pequeña de forma triangular.
- Mesorrecto: antes de que la cloaca se divida y se formen los senos urogenital y anorrectal su meso desaparece absorbido por el peritoneo de la pared dorsal de la futura region pelviana.

Malformaciones congenitas:

- Hernia diafragmatica de bochdalek: esta hernia se produce porque no se desarrolla una de las membranas pleuroperitoneales. Como consecuencia persiste una abertura que comunica la cavidad peritoneal con la cavidad pleural del lado afectado. Comunmente se localiza en el lado izquierdo, de modo que el estomago, el colon transverso, el bazo y una parte del higado ingresan en el torax, comprimen el pulmon izquierdo y desplazan el corazon hacia la derecha.
- Hernia diafragmatica por falta de tejido muscular: la ausencia de tejido muscular en un sector del diafragma hace que la separacion entre el abdomen y el torax quede reducida a una delgada membrana bilaminar compuesta por peritoneo y pleura. Este defecto se localiza en el sector diafragmatico derivado del septum transverso o en el derivado de las membranas pleuroperitoneales. En el primer caso se localiza cerca del esternon y se llama hernia paraesternal de morgagni; en el segundo se llama eventracion diafragmatica. En ambas circunstancias, los organos pasan del abdomen al torax envueltos por la membrana bilaminar antes citada.
- Hernia hiatal congenita: se produce porque fracasa el desarrollo de los pilares musculares del diafragma. Estos quedan muy separados y se forma una abertura amplia a traves de la cual, el estomago (su parte cefalica) pasa al torax. A veces el estomago es estrangulado por los pilares musculares. Debido a que la secrecion gastrica asciende hacia el esofago, se produce una esofagitis cronica que reduce el largo del esofago, lo cual impide el retorno del estomago a la cavidad abdominal.

DESARROLLO DEL SISTEMA URINARIO Y GENITAL.

SISTEMA URINARIO

El sistema urinario empieza a adoptar su forma antes de que sea evidente cualquier grado de desarrollo gonadal. La embriogénesis del riñón empieza con la formación de un par alargado de órganos excretores. Estas formas tempranas de riñón son reemplazadas más tarde por los riñones metanéfricos definitivos, pero conforme se produce su regresión, determinados componentes se conservan para ser reutilizados por otros elementos del aparato urogenital.

PRIMERAS FORMAS DEL RIÑON:

La representación común del desarrollo del riñón en los mamíferos incluye tres fases sucesivas, que empiezan con la aparición del pronefros. En el embrión humano la primera evidencia del aparato urinario es la aparición de grupos de cordones epiteliales distribuidos de forma segmentaria, que se diferencian del mesodermo intermedio anterior hacia el día 22 de gestación. Estas estructuras se deberían denominar nefrotomos. Los nefrotomos se conectan lateralmente con un par de conductos néfricos primarios (pronéfricos), que crecen hacia la cloaca. Los estadios iniciales del desarrollo del aparato urinario dependen de la acción del ácido retinoico, que establece los límites de expresión de los genes Hox 4-11 que determinan los límites craneocaudales del sistema urinario temprano. La respuesta a esta señal es la expresión del factor de transcripción Pax-2 y Pax-8, que inducen a Lim-1 (Lhx-1), en el mesodermo intermedio. Lim-1 es necesario para la agregación de las células mesenquimatosas del mesodermo intermedio, con el fin de dar forma a los conductos néfricos primarios.

Conforme los conductos néfricos primarios se extienden en sentido caudal, estimulan al mesodermo intermedio para formar un grupo adicional de túbulos segmentarios. La conversión de las células mesenquimatosas del mesodermo intermedio en túbulos epiteliales depende de la expresión de Pax-2, y en ausencia de esta molécula, no se produce el desarrollo posterior de los túbulos renales. Una unidad mesonéfrica típica consta de un glomérulo vascular, que está rodeado en parte por una cápsula epitelial glomerular. La cápsula glomerular continúa en un túbulo mesonéfrico contorneado, que está circundado por una red de capilares. Cada túbulo mesonéfrico se vacía por separado en la continuación del conducto néfrico primario, que se convierte en el conducto mesonéfrico (de Wolff).

La formación de los pares de túbulos mesonéfricos se produce siguiendo un gradiente craneocaudal. Los primeros 4-6 pares de túbulos mesonéfricos (y los túbulos pronéfricos) surgen como evaginaciones de los conductos néfricos primarios. En dirección más caudal, los túbulos mesonéfricos, hasta un total de entre 36 y 40, se forman por separado en el mesodermo intermedio, ligeramente por detrás de la extensión caudal de los conductos mesonéfricos. A finales de la cuarta semana de gestación, los conductos mesonéfricos se insertan en la cloaca y se observa una luz continua en cada uno. Muy cerca de la zona de unión con la cloaca, el conducto mesonéfrico desarrolla una evaginación epitelial denominada yema ureteral.

A principios de la quinta semana de gestación, la yema ureteral empieza a crecer hacia la región más posterior del mesodermo intermedio. En este momento se inicia una serie de interacciones inductoras continuas, que acaban con la formación del riñón definitivo o metanefros. La estructura del mesonefros embrionario humano funciona sobre todo para filtrar y para eliminar los desechos del cuerpo. El mesonefros es más voluminoso mientras el metanefros definitivo comienza a adquirir su forma. Aunque regresa con rapidez como unidad urinaria cuando los riñones metanéfricos se vuelven funcionales, los conductos mesonéfricos y parte de los túbulos mesonéfricos persisten en los varones y quedan incorporados como elementos integrados en el sistema de conductos genitales.

El desarrollo del metanefros empieza a principios de la quinta semana de gestación, cuando la yema ureteral (divertículo metanéfrico) crece hacia la porción posterior del mesodermo intermedio. Las células mesenquimatosas de dicho mesodermo intermedio se condensan alrededor de este divertículo metanéfrico para formar el blastema metanefrogénico. La proteína morfogénica ósea (BMP) actúa como molécula señalizadora en los alrededores del mesodermo y también inhibe el crecimiento de la yema ureteral. La evaginación de la yema ureteral se asocia con dos tipos de mesénquima: mesodermo intermedio y mesénquima del esbozo de la cola. Estos dos tipos de mesénquima crean un borde afilado entre los esbozos del uréter (asociado al mesénquima del esbozo de la cola) y del sistema de conductos colectores intrarrenal (asociado con el mesodermo intermedio). La BMP-4, secretada por el mesénquima circundante del esbozo de la cola, induce en el epitelio ureteral la formación de uroplaquinas, proteínas que dotan de impermeabilidad al epitelio del uréter.

La base morfológica para el desarrollo del riñón metanéfrico es el alargamiento y la ramificación (hasta 14 o 15 veces) de la yema ureteral, que se convierte en el sistema de conductos colectores (metanéfricos) del metanefros, y la formación de los túbulos renales a partir de condensaciones del mesénquima (blastema metanefrogénico) que rodea a las puntas de estas ramas. El mecanismo responsable de estos fenómenos es una serie de interacciones inductoras recíprocas entre las puntas de las ramas de los conductos metanéfricos y las células del blastema metanefrogénico situadas alrededor de ellas. Si no existiera el sistema de conductos metanéfricos, los túbulos no se formarían; por el contrario, el mesodermo metanefrogénico actúa sobre dicho sistema para inducir su ramificación típica.

El mecanismo de ramificación de la yema ureteral es similar al que ocurre en la inducción inicial del metanefros. En la punta de cada rama se localiza un elevado número de sistemas inductivos recíprocos. En respuesta a la señal de GDNF producida por el mesénquima metanefrogénico, las puntas de las ramas de la yema ureteral producen moléculas señalizadoras, como el factor de crecimiento fibroblástico 2 (FGF-2) y el factor inhibidor de leucemia, que inducen al mesénquima metanefrogénico circundante para que empiece a formar los precursores epiteliales de los túbulos renales.. La expresión del factor de transcripción Wnt-9b en las puntas de las yemas ureterales es importante para el proceso de ramificación. La formación de los túbulos también exige la presencia de una señal secuencial de tipo inductor, Wnt-4, que es producida por el propio mesénquima metanéfrico. Esta inducción temprana configura al mesénquima metanéfrico para que se convierta en un dominio epitelial tubular y en una region estromal.

La formación de los distintos túbulos funcionales (nefronas) en el metanefros en desarrollo implica a tres linajes celulares mesodérmicos: las células epiteliales derivadas de la yema ureteral, las células mesenquimatosas del blastema metanefrogénico y las células endoteliales vasculares que crecen hacia dentro. El primer estadio es la condensación de las células del blastema mesenquimatoso alrededor de

la zona terminal de la yema ureteral (que más tarde se convierte en el conducto metanéfrico). En el mesénquima preinducido existen varias proteínas intersticiales. Cuando las células mesenquimatosas se condensan tras la inducción local producida por las puntas en ramificación de la yema ureteral, estas proteínas se pierden y son reemplazadas por proteínas de tipo epitelial que terminan localizándose en las membranas basales. Conforme la yema terminal del conducto metanéfrico se ramifica, cada punta es rodeada por una cúpula de mesénquima condensado. Rápidamente, ésta se subdivide en una cúpula mesenquimatosa persistente y, en su extremo, en una región en la que el mesénquima se ha transformado en una vesícula nefrogénica epitelial. Una simple condensación de células mesenquimatosas sufre una serie de etapas definidas para formar un túbulo renal. Tras una fase de crecimiento, la actividad mitótica dentro del mesénquima blastémico redondeado se reduce y el primordio del túbulo adopta una forma de coma. Dentro de la coma, un grupo de células alejadas del extremo del conducto metanéfrico se polariza, formando una luz central y una lámina basal en la superficie externa. Esto marca la transformación de las células del mesénquima inducido en epitelio, en concreto en los podocitos especializados, que acaban rodeando al endotelio vascular del glomérulo.

Una consecuencia de esta transformación epitelial es la formación de una hendidura justo por debajo de los precursores de los podocitos en transformación en el primordio tubular. Los precursores de las células endoteliales vasculares crecen hacia esta hendidura, que finalmente forma el glomérulo. El mesénquima metanéfrico inducido estimula el crecimiento de células endoteliales. El mesénquima no inducido no posee esta capacidad. Las células endoteliales están conectadas con ramas de la aorta dorsal y forman una compleja estructura en asas, que se acaba convirtiendo en el glomérulo renal. Las células del endotelio glomerular y del epitelio podocitario adyacente forman una gruesa membrana basal entre ellos. Esta membrana basal sirve más tarde como un componente significativo del aparato de filtración renal.

Conforme el aparato glomerular de la nefrona va adoptando su morfología, aparece otra hendidura en el primordio tubular en forma de coma, y éste se transforma en una estructura similar a una S. Las células del resto del primordio tubular también pasan por una transformación epitelial para dar lugar al resto del túbulo renal.

La diferenciación del túbulo renal progresa desde el glomérulo hasta el túbulo contorneado proximal y posteriormente hasta el distal. Durante la diferenciación de la nefrona, una parte del túbulo se convierte en un asa alargada a modo de horquilla, que se extiende hacia la médula renal y se conoce como asa de Henle. En esta diferenciación, las células epiteliales tubulares desarrollan características moleculares típicas del riñón maduro. El crecimiento del riñón implica la formación de unas 15 generaciones sucesivas de nefronas en su zona periférica, siendo las más superficiales menos maduras que las más internas

CAMBIOS TARDIOS EN EL DESARROLLO RENAL:

Conforme se diferencian muchos grupos distintos de nefronas, el riñón va aumentando poco a poco de tamaño. El sistema ramificado de conductos también se agranda mucho y gana en complejidad, para formar la pelvis y el sistema de cálices renales. Estas estructuras recogen la orina y la orientan hacia los uréteres. En el momento del parto, los lóbulos son ya mucho menos evidentes y desaparecen durante el período neonatal. Cuando comienzan a formarse, los riñones metanéfricos se localizan profundos en la región pélvica. Al final del período embrionario y fetal temprano, experimentan un destacado cambio en su posición, desplazándose hacia la cavidad abdominal. Este desplazamiento se debe en parte a una migración real.

Se producen dos componentes simultáneos en la migración. Uno es el desplazamiento caudocraneal desde el nivel de la cuarta hasta la primera vértebra lumbar o incluso la duodécima torácica. El otro componente es un desplazamiento lateral. Estos cambios hacen que los riñones entren en contacto con las glándulas suprarrenales, que forman una cubierta de tejido glandular en el polo craneal de cada riñón. Durante su migración, los riñones experimentan también una rotación de 90°, de forma que finalmente la pelvis está dirigida hacia la línea media. Conforme migran fuera de la cavidad pélvica, los riñones se deslizan a lo largo de las grandes arterias umbilicales, que se originan en el extremo caudal de la aorta. Todos estos cambios se producen detrás del peritoneo, dado que los riñones son órganos retroperitoneales. En el curso de las primeras etapas en la migración de los riñones metanéfricos, los riñones mesonéfricos degeneran. Sin embargo, los conductos mesonéfricos se conservan y se asocian de manera estrecha a las gónadas en desarrollo. Aunque el riñón adulto suele estar irrigado por una arteria renal única que se origina en la aorta directamente, está constituido por 5 lóbulos vasculares. Las arterias que irrigan cada uno de estos lóbulos eran en principio vasos segmentarios que irrigaban el mesonefros, pero que se incluyeron en el metanefros en migración. Típicamente sus orígenes aórticos quedan reducidos a un único par de arterias renales, aunque las variaciones anatómicas son frecuentes.

VEJIGA URINARIA:

Cuando el tabique urorrectal divide la cloaca, la desembocadura del conducto de Wolff se translada a la pared dorsal del seno urogenital.

En la etapa posterior, la pared dorsal del seno urogenital se expande debido a que incorpora parte de la pared de los conductos del wolff y parte de la pared de los brotes ureterales, por lo que estos terminan desembocando en el seno mediante orificios propios, independientes de los orificios de los conductos de wolff. Mas tarde, las desembocaduras de los brotes ureterales se desplazan en direccion cefalica y la de los conductos de wolff en direccion caudal. Dado que estas ultimas se transladan tambien hacia la linea media, terminan casi juntas.

La incorporacion de los brotes ureterales y de los conductos de wolff en la pared dorsal del seno urogenital y los desplazamientos de sus desembocaduras crean en el dorso del seno una zona triangular de tejido mesodermico, que posteriormente es retapizada por el endodermo del seno uritenital. Debido a su forma y a que se encuentra en el sector del seno urogenital que da origen a la vejida, recibe el nombre de trigono vesical. El tabique urorrectal no solo divide la cloaca sino tambien la membrana cloacal. Las dos partes que resultan de la division de la membrana se denominan membrana urogenital y membrana anal, las cuales se vinculan con el seno urogenital y con el seno anorrectal, respectivamente. Ambas membranas quedan separadas por el peritoneo primitivo, un area cuyo relieve puede verse en la superficie.

El seno urogenital se divide en tres porciones llamadas vesicouretral, pelvica y falica. Dan origen a estructuras del sistema urinario (la vejiga y la uretra) y del sistema genital:

- Porcion vesicouretral: el limite cefalico de esta porcion del seno urogenital coincide con el nacimiento de la alantoides, mientras que el limite caudal es señalado por las desembocaduras de los conductos de wolff. Esta porcion se subdivide en dos partes: cefalica y caudal. La porcion cefalica constituye el esbozo de la vejiga urinaria, es dilatada y en ella desembocan los ureteres. Como se vio, en la pared dorsal de la vejiga, el area limitada por las desembocaduras de los conductor de wolff y de los ureteres se llama trigono vesical. la parte caudal es estrecha y da origen a estructuras que varian según el sexo, en el varon, forma la mitad superior de la uretra prostatica; en la mujer, forma toda la uretra femenina.
- Porcion pelvica: es tambien estrecha y constituye el segmento medio del seno urogenital, en el varon forma la mitad inferior de la uretra prostatica y la uretra membranosa; en la mujer no forma ningun organo urinario.
- Porcion falica: esta aplanada en sentido transversal y corresponde a la parte caudal del seno urogenital, por lo que termina en la membrana urogenital. Cuando esta se rompe (en la septima semana de desarrollo) la luz del seno urogenital se comunica en el exterior, es decir, con la cavidad amniotica. En el varon la porcion falica forma la uretra peniana, excepto su parte distal, que es de origen ectodermico. En la mujer, no da deriados urinarios.

La alantoides primero se estrecha, luego se ocluye y finalmente se convierte en un cordon fibroso tendido entre el apice de la vejiga y el ombligo. En el feto, este cordon se llama uraco, en la vida post natal se denomina ligamento umbilical medio.

En el embrion humano, el pronefros no forma orina debido a que sus tubulos desaparecen apenas se forman, en cambio el mesonefros elaboraria orina durante un corto periodo. El metanefros (riñon definitivo) produce orina a partir del tercer mes de la vida prenatal, cada vez mas a medida que aanza el desarrollo. Poco antes del nacimiento ambos riñones vuelcan en la cavidad amniotica 500ml de orina por dia. La orina fetal no contiene desechos metabolicos, pues estos se eliminan a travez de la placenta.

MALFORMACIONES CONGENITAS:

- Agenesia renal: la falta de riñon puede ser unilateral o bilateral. El riñon no se forma debido a que falla la accion inductora del brote uretera (las ramas del brote ureteral inducen la formacion de las nefronas).
- Ectopia renal: el riñon permanece en la pelvis, y en este caso la arteria renal deriva de las arterias segmentarias laterales caudales.
- Riñon doble: esto se produciria por el cruce de uno de los brotes ureterales hacia el otro lado del cuerpo. Ambos riñones se fusionan entre si y uno queda encima del otro.
- Riñon en hendidura: se localizan a la altura de las ultimas vertebras lumbares. Ello se debe a que como estan unidos por sus polos inferiores, la arteria mesenterica inferior impide que asciendan hasta la sposiciones normales.
- Vasos renales supranumerarios: a medida que los riñones ascienden hacia la region lumbar alra, sus arterias y sus venas son sustituidas por otras situadas en niveles cada vez mas cefalicos. Si una arteria o una vena destinada a desaparecer, persiste, se convierte en un vaso supranumerico tentido entre la aorta o entre la vena cava inferior y el riñon.
- Riñon poliquistico: es un transtorno derivado de un solo gen que hace que un numero variable de nefronas no se conecten con los tubos colectores, aunque algunas autores creen que se debe al desarrollo anormal de las propias nefronas. Cualquiera que sea la cauda, la orina no puede salir de las nefronas por lo cual estas se dilatan y se convierten en quistes. Debido a que los quistes comprimen a las nefronas normales, la funcion renal global suele verse comprometida.
- Duplicacion de las vias urinarias: estas anomalias aparecen cuando el brote ureteral se bifurca antes de llegar al metanefros. Si lo hace cerca del conducto de wolff se forman ds ureteres completos, cada uno con su propia pelvis renal (ureter bifido); si lo hace cerca del metanefros, se forma una pelvis renal doble. Los cambios internos producen ureteres bifidos incompletos. Cuando se forman dos ureteres completos, el extremo distal del ureter supranumerario desemboca en un lugar atipico, como el trigono vesical, la uretra masculina, el conducto eyaculador, la vesicula seminal, la uretra femenina, la vagina o el vestibulo vesical.
- Atresia ureteral: la oclusion del ureter suele localizarse cerca de su desembocadura en la vejiga.
- Megaloureter: el ureter posee un diametro mucho mayor que el normal. Suele ser unilateral o bilateral.
- Anomalias del uraco: si la alantoides permanece permeable, se convierte en una fistula que comunica la luz de la vejiga con el exterior. Como es obvio, el orificio de salida de la fistula se encuentra en el ombligo. Si el defecto es localizado da lugar a quistes o a senos del uraco.
- Extrofia vesical: se debe a que en la region infraumbilical del abdomen falta el mesodermo, de modo auq entre el ectodermo superficial y el endodermo de la cloaca no se forman los musculos ni el tejido conectivo. Como consecuencia, la bicapa de ectodermo y endodermo se rompe y la cavidad de la vejiga queda expuesta al exterior. Esto suele estara compañado de malformaciones de los genitales externos.

SISTEMA GENITAL

El sistema genital esta compuesto por las gonadas (testiculos u ovarios), los organos genitales internos y los externos. En su desarrollo participan las crestas genitales, los conductos de wolff, los conductos de muller, el seno urogenital y los relieves mesodermicos que rodean a la membrana cloacal, es decir, el tuberculo genital, los pliegues uretrales y los pliegues genitales.

A pesar de las diferencias que existen entre los organos del sistema genital masculino y los del sistema genital masculino, al comienzo sus desarrollos son exatamente iguales. En esta etapa inicial (llamada indiferenciada) las gonadas, los organos genitales internos y los externos

son identicos en todos los embriones, cualquiera que sea la formula cromosomica sexual que posean (XY o XX). Mas aun, tanto en los embriones XY como en los XX estan presentes los conductos de wolff y los conductos de muller, los cuales generan organos genitales internos en el varon y en la mujer, respectivamente. El periodo indiferenciado se prolonga hasta la septima semana de desarrollo (en los embriones XY) o hasta la novena (en los embriones XX). Cuando concluye, comienza la diferenciacion sexual, es decir, la conversion de los organos sexuales indiferenciados en organos masculinos o femeninos.

Por lo expresado, el desarrollo del sistema genital se describira en tres secciones: periodo indiferenciado, diferenciacion del sistema genital masculino y la diferenciacion del sistema genital femenino.

PERIODO INDIFERENCIADO:

Gonadas primitivas:

Las gonadas primitivas se forman a partir de las crestas genitales. Estas se localizan a ambos lados del meso dorsal y en su composicion intervienen el mesodermo de los gononefrotomos, el epitelio celomico del peritoneo visceral y las celulas germinatias primitivas. Debe reconocerse que estas celulas (precursoras de los espermas y de los ovulos) nacen en el saco vitelino y llegan a las crestas genitales despues de recorrer el peritoneo visceral que envuelve al intestino y forma el meso dorsal. En las gonadas, las celulas germinativas se entremezlan con las celulas del epitelio celomico. Posteriormente, ambos tipos de celulas proliferan y generan un gran numero de cordones que invaden el mesodermo, llamados cordones sexuales primarios.

Esbozos precursores de los organos genitales internos:

En la formacion y desarrollo de los organos genitales internos participan los conductos de muller, los conductos de wolff, los tubulos mesonefricos y el seno urogenital. Los conductos de wolff y los tubulos mesonefricos son estructuras urinarias aprovechadas por el embron XY para formar parte del sistema genital masculino. Los esbozos de los conductos de muller aparecen en la quinta semana del desarrollo como surcos longitudinales sobre la pared externa de las crestas urinarias, por fuera de los conductos de wolff. Los surcos se generan tras la invaginacion del epitelio celomico en el mesodermo y se convierten en conductos cuando sus labios se unen entre si. Ademas, el extremo caudal de estos conductos es ciego, a diferencia del extremo cefalico que esta abierto. Por lo tanto, a traves de este el interior de los conductos de muller se comunia con la cavidad peritoneal.

Como se dijo, los conductos de muller se encuentran por fuera de los conductos de wolff. No obstante, a la altura del seno urogenital se doblan hacia adentro, cruzan los conductos de wolff por el lado ventral, se enderezan y sus partes caudales (las que quedan por dentro de los conductos de wolff) se aparean, se unen entre si y forman un solo conducto. La parte unificada de los conductos de muller junto con los tramos independientes componen una estructura con forma de Y. Las partes que se unen, quedan transitoriamente separadas por un tabique intermedio.

La parte unificada de los conductos de muller crece en direccion caudal y su extremo ciego choca contra la pared dorsal de la porcion pelvica del seno urogenital. Al ser empujada, esta pared forma un relieve en el interior del seno. Se conoce con el nomrbe de tuberculo de muller y se encuentra entre las desembocaduras de los conductos de wolff.

Genitales externos indiferenciados:

En el periodo indiferenciado, los esbozos de los genitales externos constituyen proliferaciones mesodermicas que hacen relieve en el ectodermo superficial, primero alrededor de la membrana cloacal y luego (tras la division de esta por el tabique urorrectal) en torno a la membrana urogenital. Asi, a ambos lados de la membrana urogenital se observan los pliegues uretrales y los pliegues genitales y en el lado cefalico de estos ultimos se halla un abultamiento impar llamado tuberculo genital.

Entre la membrana urogenital y la membrana anal existe un relieve mesodermico que se forma tras la llegada del tabique urorrectal, el perineo primitivo. Cuando la membrana urogenital se rompe, el interior del seno urogenital se comunica con la cavidad amniotica.

DIFERENCIACION DEL SISTEMA GENITAL MASCULINO:

En los embriones que poseen el par cromosomico sexual XY, la diferenciacion del sistema genital masculino comienza en la septima semana del desarrollo. El primer paso de la diferenciacion sexual masculina involucra a las gonadas primitivas, que se convierten en los testiculos. Despues (inducidos por los testiculos) los conductos de wolff, gran parte de los tubulos mesonefricos y un sector del seno urogenital se convierten en los organos genitales internos masculinos y los genitales externos indiferenciados completan su desarrollo. En cambio, los conductos de muller involucionan y desaparecen.

Formacion de los testiculos:

El primer indicio de que la gonada primitiva se transforma en testiculo es el desarrollo que experimenta su zona central, en contraste con la involucion que se observa en la periferia. Ello se debe a que los cordones sexuales primarios abandonan la corteza y ocupan las partes profundas de al gonada. Ademas, los cordones crecen debido a que sus celulas (tanto las germinativas primitivas como las derivadas del epitelio celomio) se multiplican.

Los cordones sexuales primarios forman los esbozos de los tubulos seminiferos, cuyas paredes estan compuestas por celulas de sertoli y espermatogonios. Las primeras descienden de las celulas del epitelio celomico y los segundos de las celulas germinativas primitivas. el mesodermo derivado del gononefrotomo ocupa los espacios entre los tubulos seminiferos y genera el tejido conectivo intersticial del testiculo

y las celulas de laydig productoras de testosterona. El mesodermo que subyace tras el epitelio celomico forma la tunica albuginea y los tabiques conectivos que nacen de ella.

Cada tubulo seminifero adopta la forma de U y sus dos extremos se convierten en tubulos rectos. A su vez, todos los tubulos rectos confluyen en una red de conductos interconectados llamados rete testis, que tambien deriva de los cordones sexuales primarios. Finalmente, la rete testis se conecta con el conducto de wolff por intermedio de los tubulos mesonefricos remanentes. Debe señalarse que los esbozos de los tubulos seminiferos permanecen como cordones hasta la pubertad, cuando adquieren su luz central y en su pared de inician las divisiones meioticas de la espermatogenesis.

Formacion de los organos genitales internos masculinos:

Los extremos laterales de los tubulos mesonefricos desembocan en el conducto de wolff y este y los tubulos forman un riñon provisorio que desaparece. Por otro lado, en el embrion masculino los conductos de wolff y la mayoria de los tubulos mesonefricos no desaparecen y se diferenciaan en estructuras pertenecientes al sistema genital.

Para ello, los extremos mediales de los tubulos mesonefricos remanentes pierden la capsula de bowman, ingresan en el testiculo y se conectan con la rete testis. Por consecuencia, esos tubulos mesonefricos (que pasan a llamarse conductillos eferentes) unen la rete testis con la parte proximal del conducto de wolff. Entre tanto, el conducto de wolff genera las siguientes estructuras:

- Su parte proximal, conectada con los conductillos eferentes, se alarga y enrolla y se convierte en el epididimo.
- Su parte media adquiere una gruesa capa muscular y se transforma con el conducto deferente.
- Su parte distal, la que desemboca en el seno urogenital se convierte en el conducto eyaculador.
- Finalmente, en el punto donde se unen el conducto deferente y el conducto eyaculador nace una evaginacion hueca, la vesicula seminal.

Durante la eyaculacion el semen es conducido hacia el exteriora traves de la uretra, un conducto impar que comparten el sistema urinario y el sistema genital. La uretra masculina posee tres partes: prostatica, membranosa y peniana, los cuales derivan del endodermo del seno urogenital. La mitad superior de la uretra prostatica deriva de la porcion vesicouretral del seno urogenital, y por otro lado, la mitad inferior de la uretra prostatica y la uretra membranosa derivan de la porcion pelvica, y que la uretra peniana deriva de la porcion falica. El desarrollo de la uretra peniana esta intimamente ligado al desarrollo del pene y su parte distal (la que corresponde al glande) no deriva del endodermo del seno urogenital sino del ectodermo superficial.

Los conductos de wolff desembocan en la pared dorsal del seno urogenital en el limite entre las porciones vesicouretral y pelvica del seno. Debe recordarse que entre los conductos de wolff se encuentra la parte unificada de los conductos de muller, cuyo extremo empuja la pared del seno urotenital y forma el tuberculo de muller. Esta pertenece a la uretra prostatica.

La prostata se forma en esa zona de la uretra, cuyo endodermo emite entre 30 y 50 brotes macizos que invaden el mesodermo. Los brotes se convierten en glandulas tubuloalveolares compuestas, las cuales desembocan en la uretra mediante conductos ecretores propios. Ademas, cerca de los conductos eyaculadores, de la pared del tuberculo de muller nace el utriculo prostatico, una evaginacion hueca que queda atrapada en el interior de la prostata. Se considera que el utriculo es un rudimento embrionario que equivale a la parte caudal de la vagina. El tejido conectivo, el musculo liso y la capsula de la prostata se forman a partir del mesodermo.

Las glandulas bulbouretrales de cowper y las glandulas periuretrales de littre son mucho mas pequeñas que la prostata. Las primeras nacen de la uretra membranosa y se desarrollan como protes endodermicos macizos que inaden el mesodemro. En cambio, las segundas se forman en la uretra peniana como glandulas intraepiteliales (algunas invaden el mesodermo igual), mientras los organos del sistema genital masculino se desarrollan, los conductos de muller involucionan y desaparecen.

Desarrollo de los genitales externos masculinos:

Cuando la membrana urogenital se rompe, el interior de la porcion falica del seno urogenital se comunica con el exterior a traves de una abetura alargada llamada hendidura uretral. Por delante de la abertura se encuentra el tuberculo genital, y a los lados, los pliegues uretrales flanqueados por los pliegues genitales. El tuberculo genital y los pliegues uretrales dan origen al pene. Para ello, el tuberculo genital se alarga juntamente con los pliegues uretrales, los cuales forman un canal longitudinal en la cara ventral del tuberculo. El canal se llama seno uretral y es una prolongacion de la hendidura uretral. La superficie de la hendidura y del surco se cubre con el endodermo de la porcion falica del seno urogenital. Posteriormente, los ladosde los pliegues uretrales se unen entre si en direccion proximodistal, por lo que la hendidura y el surco se convierten en un conducto que recorre el interior del pene. Se trata de la uretra peniana, cuya pared como es obvio, esta tapizada por endodermo. La union de los pliegues uretrales se detiene en la raiz del glande, donde se forma una abertura transitoria, el irificio provisorio de la uretra.

No toda la uretra peniana es de origen endodermico. Su porcion terminal (la del glande) se genera a partir del ectodermo de la punta del pene, previa formacion de una placa sagital que crece hacia el orificio provisorio de la uretra. Cuando la placa llega al orificio, sus celulas centrales mueren y en el lado ventral del glande se forma un surco que parece una prolongaion del ya desaparecido surco uretral. Finalmente, los labios del surco del glande se unen entre si, la uretra peniana se completa y su orificio queda situado en la punta del pene.

El prepucio se genera merced al desarrollo de una placa cilindrica que nace del ectodermo del glande, cuyas celulas centrales mueren. El frenillo del prepucio se forma debido a que esas celulas sobreviven en el lado ventral de la placa. Entre tanto, los pliegues genitales crecen uno hacia el otro, se unen entre si en la linea media y forman el escroto, hacia dodne se transladan los testiculos

Traslado de los testiculos hacia el escroto:

A cada lado el mesonefros desarrolla el ligamento diafragmatico y el ligamento inguinal. El primero conecta el mesonefros con el diafragma y el segundo lo une al pliegue genital. Cuando el mesonefros involuciona, estos ligamentos se vinculan con el testiculo en formacion. Asi, el ligamento diafragmatico se convierte en el ligamento suspensorio del testiculo y el ligamento inguinal pasa a ser el gubernaculum testis. Ambos son retroperitoneales. Por otra parte, el peritoneo emite dos evaginaciones que crecen hacia los pliegues genitales (es decir, hacia el escroto) denominadas procesos vaginales. Ademas, a la altura de estos procesos el mesodermo que rodea los gubernacula testes desaparece y forman los conductos inguinales.

Mientras tanto, los testiculos abandonan sus posiciones primitivas, siguen el trayecto señalado por los gubernacula testes y llegan al orificio de entrada de los conductos inguinales. Permanecen ahí hasta el septimo mes de vida prenatal pero luego ingresan en los conductos, los recorren y arriban al escroto antes del nacimiento. Finalmente debido a que se obliteran las partes proximales de los procesos vaginales, estos se aislan de la cavidad peritoneal y se convierten en las tunicas vaginales, es decir, en los sacos aplanados que se encuentran por delante de los testiculos.

A medida que descienden, los testiculos arrastran sus respectivos vasos sanguineos y conductos deferentes. El descenso de los testiculos se concreta en dos etapas, una abdominal y otra inguinoescrotal. La primera es consecuencia del crecimiento diferenial de la pared abdominopelvica del feto, no del traslado activo de las gonadas. La segunda (cuando el testiculo recorre el conducto inguinal y llega al escroto) se produciria por el acortamiento relativo del gubernaculum testis, lo cual atraeria la gonada hacia la bolsa escrotal. Esta etapa depende de las hormonas gonadotropicas y de la testosterona.

DIFERENCIACION DEL SISTEMA GENITAL FEMENINO:

En los embriones que poseen el par cromosomico sexual XX, la diferenciacion del sistema genital femenino comienza en la novena semana de desarrollo, de modo que este permanece indiferenciado dos semanas mas que en los embriones XY. Como resultado de la diferenciacion, las gonadas primitivas se convierten en ovarios, los conductos de muller y un sector del seno urogenital dan origen a los organos genitales internos femeninos y los genitales externos indiferenciados completan su desarrollo. En cambio, los conductos de wolff involucionan y desaparecen. Contrariamente a lo que sucede en el embrion masculino, las gonadas del embrion femenino se diferencian no ante sino despues de los organos genitales internos y externos, pues se convierten en ovarios a comienzos de la duodecima semana de desarrollo.

Formacion de los ovarios:

A diferencia del testiculo, durante la formacion del ovario edesaparecen los cordones sexuales primarios y los cambios mas importantes se registran en la zona periferica de la gonada primitiva. Asi, las celulas de la corteza gonadal (tanto als derivadas del epitelio celomico como las germinativas primitivas) proliferan y forman una nueva generacion de cordones epiteliales, los cordones sexuales secundarios.

Estos cordones se independizan del epitelio cortical y se dividen en pequeños grupos celulares llamados foliculos prmordiales, constituidos por un ovogonio central y por celulas foliculares perifericas. El primero desciende de las celulas germinativas primitivas y las segundas de las celulas del epitelio celomico. El mesodermo derivado del gononefrotomo ocupa los espacios entre los foliculos y genera las tecas que rodean a estos ultimos y el tejido conectivo intersticial del ovario.

Los ovogonios comienzan la primera division meiotica entre los meses tercero y octao de la vida intrauterina. Esta division se interrumpe en la profase I y se reanuda (en tandas mensuales de varios ovogonios a la vez) a partir de la pubertad.

Formacion de ls organos genitales internos femeninos:

Las trompas de falopio derivan de las partes no fusionadas de los conductos de muller, cuyos extremos cefalicos forman fimbrias. El utero proviene de la parte unificada de los conductos de muller, lo mismo que el cuell uterino y la porcion de la vagina contigua al cuello. En suma, los conductos de muller forman las trompas de falopio, el utero, el cuello uterino y la parte cefalica de la vagina.

El resto de la vagina se forma a partir de la pared dorsal de la porcion pelvica del seno urogenital. Para ello, a la altura del tuberculo de muller, el endodermo del seno emite un cordon macizo llamado placa vaginal, que crece hacia el esbozo del utero. La luz de la vagina aparece en una etapa ulterior (como consecuencia de la muerte de las celulas axiales de la placa vaginal) y se comunica con la cavidad uterina cuando se forma el orificio del cuello uterino. La comunicación con el exterior es las tardia porque en el extremo distal de la placa persiste un remanente endodermico membranoso (el himen) cuyo centro se perfora en la epoca del nacimiento.

El vestibulo de la vagina se forma a partir de las porciones pelvica y falica del seno urogenital, despues de complejos reacomodamientos de sus paredes. Por obra de estos cambios, la uretra deriva de la porcion vesicouretral del seno urogenital, y desemboca en el vestibulo de la vagina por delante del orificio vaginal.

Desarrollo de los genitales externos femeninos:

En el embrion femenino, la evolucion de los genitales externos es menos compleja que en el embrion masculino. El tuberculo genital se transforma en el clitoris, los pliegues uretrales originan los labios menores de la vagina y los pliegues genitales se convierten en los labios

mayores. El limite entre el ectodermo de los labios menores y el endodermo del vestibulo de la vagina se localiza en la cara interna de los primeros.

Traslado de los ovarios hacia la pelvis:

Al igual que en el embrion masculino, en el femenino se desarrollan el ligamento suspensorio (entre el ovario y el diafragma), el proceso vaginal (que ingresa en el pliegue genital) y el conducto inguinal y el gubernaculum ovarii (entre el ovario y el pliegue genital). Debido a que la parte media del gubernaculum se inserta en el borde lateral del utero cerca del nacimiento de la trompa de falopio, el gubernaculum se divide en dos partes, llamadas ligamento redondo del ovario y ligamento redondo del utero. El primero enlaza el ovario con el utero y el segundo nace de esta ultimo, recorre el conducto inguinal y culmina en el tejido conectivo del labio layor.

El descenso de los ovarios hasta sus posiciones definitivas en la pelvis equivale a la primera etapa del descenso de los testiculos. Los ovarios no pueden avanzar hacia los labios mayores (segunda etapa) porque son retenidos por los ligamentos redondos; ademas, porque involucionan los procesos vaginales y desaparecen los conductos inguinales.

ETAPAS EN QUE SE % EL DESARROLLO DEL S. GENITAL Y MECANISMOS MOLECULARES QUE LO REGULAN:

1) DETERMINACION GENETICA DEL SEXO: la formula cromosomica sexual (XY en los embriones masculinos y XX en los embriones femeninos) se establece en el momento de la fecundacion.

2) PERIODO INDIFERENCIADO: hasta la aparicion de los gononefrotomos (lo cual ocurre a fines de la tercera semana de desarrollo) los embriones no poseen ningun esbozo vinculado con el sistema genital. Despues se inicia el periodo indiferenciado, llamado asi porque las gonadas, el seno urogenital y los genitales externos son dienticos en todos los embriones, y porque poseen tanto los conductos de wolff como los conductos de muller, que como se sabe son precursores de organos masculinos y de los organos femeninos, respectivamente.

Se han descubierto algunos genes que se expresan en las etapas mas tempranas del periodo indiferenciado del desarrollo del sistema genital. El gen del factor de transcripcion SF-1 se activa apenas se forman las crestas genitales, el gen HOXa.10 lo hace en los conductor de wolff, los genes WNT-4 y WNT-7A en los conductos de muller y los genes de FGF-8, FGF-10 y SHH en los genitales externos. En el embrion XY, el periodo indiferenciado dura hasta la septima semana del desarrollo, a partir de la cual el sistema genital comienza a evolucionar en sentido masculino. En cambio, en el embrion XX el periodo indiferenciado se prolonga dos semanas mas, es decir, hasta la novena semana de desarrollo. Por lo tanto, si en esas dos semanas el embrion se halla en la etapa indiferenciada, se deduce que es femenino.

3) DIFERENCIACION SEXUAL: en cuanto al sistema genital masculino, el primer signo de la diferenciacion del embrion XY en sentido masculino es la transformacion de sus gonadas primitivas en testiculos, hecho que ocurre en la septima semana. El gen responsable de la diferenciacion testicular se localiza en el brazo corto del cromosoma Y y se llama SRY. Codifica un factor de transcripcion que inhibe al gen de otro factor de transcripcion: DAX-1, lo cual lleva a la diferenciacion de las gonadas primitivas en testiculos.

Los demas organos del sistema genital masculono comienzan a diferenciarse despues de la formacion de los testiculos, merced a la hormona antimulleriana y a la testosterona, que son tempranamente elaboradas por las celulas de sertoli y por las celulas de laydig, respectivamente. La primera hace desaparecer los conductos de muller, en cambio, la segunda, induce a los conductos de wolff y a parte del seno urogenital a que se conviertan en los organos genitales internos del varon y a que los genitales externos indiferenciados evolucionen en sentido masculino.

En cuanto al sistema genital femenino, el mecanismo de diferenciacion sexual del embrion femenino tiene muy pocas similitudes con el del embrion masculino. Es que el factor de transcripcion DAX-1, ante la ausencia del cromosoma Y (y por lo tanto de la inhibicion que sobre el DAX-1 ejerce el gen SRY) hace que a partir de la novena semana se expresen los genes de los factores de transcripcion HOXD-10 11 12 12 y HOXa-9 10 11 12. Ademas, el DAX-1 reprime, entre otros, a los genes de la hormona antimulleriana y de la testosterona. Las acciones ordenadas de estos estimulos e inhibiciones provocan la desaparicion de los conductos de wolff, la conversion de los onductos de muller y la parte del seno urogenital en los organos genitales internos de la mujer, la evolucion de los gneitales externos en sentido femenino y la diferenciacion de las gonadas primitivas en ovarios.

En sintesis, se necesitan por lo menos tres elementos para que los organos sexuales indiferenciados evolucionen en sentido masculino: el gen SRY, la hormona antimulleriana y la testosterona. En cambio, no se necesitaria ninguna hormona embrionaria (ni siquiera las ovaricas) para que los embriones evolucionen en sentido femenino.

La desigualdad de los sexos no se reduce a las diferencias entre los organos del sistema genital, ya que tambien existen estructuras del sistema nervioso central que son diferentes en el varon y en la mujer. Por ejemplo:

- El centro hipotalamico que produce la hormona liberada de las gonadotropinas (GNRH), las cuales en la hipofisis femenina se secretan en forma ciclica y en la hipofisis masculina en forma continua.
- El centro hipotalamico que determina la orientacion sexual, es decir, la atraccion entre individuos del sexo opuesto.
- Los centros corticales que rigen ciertas habilidades intelectuales y fisicas, algunas superiores en la mujer y otras en el varon. Al principio, estos centros nerviosos son iguales en ambos sexos. Su diferenciacion comienza en la vida prenatal y concluye en la pubertad, cuando se define la identidad (F o M) de las neuronas que contienen. En el embrion XY la masculnizacion de lso centros nerviosos sexuales indiferenciados se debe a la testosterona testicular, que se convierte en el estrogeno 17-ESTRIADIOL (el verdadero responsable de la diferenciacion) mediante una aromatasa presente en las neuronas. En cambio en el embrion XX la feminicacion de los centros nerviosos se produce sin que intervengan hormonas, nisiquiera las ovaricas. Debido a que la sangure embrionaria contiene

17-ESTRADIOL proveniente de la placenta, el sistema nervioso de los embriones XX podria masculinizarse. Ello no sucede debido a que los estrogenos circulan unidos a la alfafetoproteina, que impide el ingreso en las neuronas. En cambio, la testosterona no se liga a la alfafetoproteina y puede entrar en las neuronas, donde una aromatasa se convierte en 17-ESTRADIOL.

GLANDULAS SUPRARRENALES:

Ajenas al sistema genital, las glandulas suprarrenales se estudian en este capitulo debido a que sus esbozos se desarrollan cerca de las gonadas. Cada glandula suprarrenal se genera a partir de dos esbozos, uno mesodermico y otro ectodermico, los cuales dan origen a la corteza y a la medula de la glandula, respectivamente. El primer esbozo de la corteza suprarrenal aparece en la sexta semana del desarrollo en la pared dorsal de la cavidad peritoneal, mas precisamente en el epitelio celomico ubicado entre la raiz del mesenterio y la gonada primitiva, cerca del extremo cefalico de esta ultima. En cambio, el primer esbozo de la medula suprarrenal consiste en un grupo de celulas que se desprenden de las crestas neurales y emigran en direccion de la corteza.

Las celulas del epitelio celomico proliferan rapidamente y forman cordones que invaden el mesodermo. Mas tarde, los cordones se independizan del epitelio, se unen entre si y componen una capa relativamente grusa de celulas acidofilas grandes, la corteza provisoria o fetal. A continuacion, una segunda oleada de celulas surgidas del epitelio celomico (mas pequeñas que acidofilas) rodean la corteza provisoria y forman la corteza definitiva.

Mientras tanto, las celulas precedentes de las crestas neurales llegan a la corteza y quedan atrapadas en su interior, onde forman la medula suprarrenal. Las celulas desarrollan cordones y se convierten en las celulas cromafines de la medula suprarrenal definitiva, cuyos citoplasmas elaboran catecolaminas a partir de la decima semana de vida prenatal. Mas tarde, las glandulas suprarrenales crecen considerablemente, sobresalen en la cavidad peritoneal y se situan encima de los siñones. Ademas, son rodeadas por una capsula de tejido conectivo derivada del mesodermo.

En la etapa del nacimiento, el tamaño relativo de las glandulas suprarrenales es muy grande. La corteza provisoria representa el 80% de su volumen, pero pronto comienzan a involucionar y desaparece en el segundo año de vida. En cambio, la corteza definitiva aumenta de tamaño y genera las zonas glomerular, fasciculada y reticular que la caracterizan. Las dos primeras se forman antes del nacimiento y la tercera a los tres años de edad.

Las glandulas suprarrenales omienzan a funcionar en la vida postnatal, cuando la corteza provisoria elabora androgenos (deshidroepiandrosterona) y la cortesa definitiva produce glucocorticodies (cortisol) y mineralocortioides (aldosterona). La primera se sintetiza a partir del acetato o de colesterol procedente de la sangre materna. En cambio, los segundos y los terceros se sintetizan a partir de la progesterona procedente de la placenta, aunque tambien se sintetizan a partir del colesterol.

Durante la primera mitad del embarazo, la actividad de la cortez provisoria es regulada por una hormona de la placenta, la gonadotropina corionica (HCG). En cambio, durante la segunda mitad del embarazo es controlada por una hormona de la hipofisis fetal, la corticotropina (ACTH) que ademas regula la actividad de la corteza definitiva durante toda la vida, la prenatal y la postnatal.

MALFORMACIONES:

DEL SISTEMA GENITAL:

- Hermafroditismo verdadero: poseen tanto celulas con el par cromosomico sexual XX como celulas con el par XY. Ademas, tienen un ovario y un testiculo, o gonadas con componentes ovarios y testiculares (ovotestis). Los organos genitales internos y externos suelen ser bisexuales. El mecanismo que produce este cuadro se desconoce. Podria resultar de la fusion temprana de un cigoto XX con uno XY destinados a generar mellizos de sexos diferentes.
- Sexo invertido.
- Seudohermafroditismo masculino: poseen el par cromosomico sexual XY. Las siguientes son las causas mas comunes de esta anomalia:
    - Disgenesia testicular: aca, las gonadas no parecen testiculos y solo son estructuras indiferenciadas. La ausencia de los testiculos (con la consiguiente falta de testosterona y de hormona antimulleriana) provoca la desaparicion de los conductos de wolff y hace evolucionar los conductos de muller, el seno urogenital y los genitales externos en sentido femenino. Debido a que el paciente no produce estrogenos, cuando llega a la pubertad no completa el desarrollo de sus organos sexuales.
    - Sindrome de feminizacion testicular: esto se debe a un gen recesivo anormal ligado al cromosoma X que hace que las celulas no posean receptores para los androgenos. Las gonadas primitivas se convierten en testiculos normales y elaboran testosterona y hormona antimulleriana. No obstante, debido a que las celulas que deberian ser inducidas por la testosterona no estan en condiciones de reaccionar, se comportan como si la hormona no existiera, es decir, como en los embriones X. Por lo tanto, el seno urogenital y los genitales externos evolucionan en sentido femenino y los conductos de wolff desaparecen. Dada la existencia de hormona antimulleriana, tambien desaparecen los conductos de muller, de modo que estan ausentes las trompas de falopio, el utero y la parte superior de la vagina. Los testiculos se encuentran en el ebdomen, en los conductos inguinales o (muy raramente) en los labios mayores. Puede haber un moderado desarrollo mamario durante la pubertal.
    - Deficit de 5-REDUCTASA: cuando el gen que codifica a esta enzima se halla alterado, la enzima falta en las celulas del seno urogenital y en las celulas de los genitales externos. Por consecuencia, la testosterona no se convierte en 5-DIHIDROTESTOSTERONA y el seno urogenital y los genitales externos no se masculinizan. Ello lleva a que se formen genitales externos femeninos y una vagina incompleta, en cuya pared desembocan los conductos eyaculadores.

- Secrecion deficiente de testosterona: la secrecion deifciente de testosterona se debe a un gen autosomico recesivo anormal. Produce un cuadro con organos sexuales internos y externos ambiguos, cuya intensidad depende del grado de carencia de la hormona.

- Seudohermafroditismo femenino: poseen el par cromosomico sexual XX. Estas pacientes tienen ovarios rudimentarios y organos genitales internos y externos ambiguos. A veces, poseen organos genitales masculinos y femeninos. El seudohermafroditismo femenino se produce cuando el embrion XX recibe androgenos durante la diferenciacion de su sistema genital, lo que hace que los conductos de wolff no involucionen y se conviertan en organos genitales internos masculinos. Ademas, debido a la ausencia de hormona antimulleriana, los conductos de muller persisten y se transforman en organos genitales internos femeninos. Los androgenos pueden ser medicamentos ingeridos por la mujer embarazada, pueden provenir de los ovarios maternos o pueden provenir de las glandulas suprarrenales maternas.
- Disgenecia ovarica: tanto por su genesis como por sus signos fisicos, la disgenecia ovarica es identica a la testicular. Se dice que es ovarica porque las celulas de las pacientes poseen el par cromosomico sexual XX.
- Hipoplasia ovarica: el desarrollo incompleto de los ovarios se observa en las pacientes con sindrome de turner, cuyas elulas poseen un cromosoma sexual X solamente. a diferencia de la disgenecia ovarica, en la hipoplasia las gonadas son oarios que involucionan y se convierten en estructuras rudimentarias.
- Hernia inguinal: si el proceso vaginal no se desconecta de la cavidad peritoneal, una parte del intestino ingresa en la bolsa escrotal.
- Hidrocele: la acumulacion de liquido en la tunica vaginal se produce cuando el proceso vaginal no se desconecta de la cavidad peritoneal porque entre ambas cavidades persiste un conducto residual. Este es demasiado estrecho para permitir la salida de una parte del intestino (hernia) pero no impide que pase liquido peritoneal al escroto. A veces, un sector del proceso vaginal se aisla y se genera un quiste cuyo contenido liquido lo secretan las celulas de la pared.
- Criptorquidia: aca, el testiculo es retenido en el abdomen o en un punto del trayecto que recorre para llegar al escroto. La causa de esta anomalia no se conoce pero a veces existe un defecto anatomico que impide el descenso testicular.
- Testiculo ectopico: este se localiza fuera del escroto, en un lugar no relacionado con el camino que recorre durante su descenso.
- Hipospadias: el orificio de la uretra se localiza en la cara ventral del pene debido a que los pliegues uretrales no se unen entre si en toda su extension. Puesto que la union se inicia en la raiz del pene y avanza hacia el glande, cuando mas tempranamente se interrumpe, mas lejos de su posicion normal queda el orificio uretral. Cuando falla la formacion de la parte final de la uretra peniana el orificio uretral se localzia en la cara ventral del glande.
- Epispadias: el orificio externo de la uretra se localiza en el dorso del pene. A veces esta anomalia acompana la extrofia vesical, pues ambas malformaciones tienen el mismo origen.
- Otros defectos del pene: la agenecia del pene es una anomalia rarisima que se produce cuando no se forma el tuberculo genital; el micropene se debe al desarrollo insuficiente del tuberculo genital; el pene bifido deriva de la formacion de dos tuberculos genitales en lugar de uno; el pene retroescrotal se produce cuando los pliegues genitales se unen entre su por encima del tuberculo genital.
- Agenesia vaginal: la parte inferior de la vagina esta ausente cuando no se desarrolla la placa vaginal
- Atresia vaginal: la vagina queda parcial o totalmente obliterada cuando fracasa la canalizaciond e la placa vaginal.
- Utero doble o didelfo: el utero doble se debe a que no se unen entre si los conductos de muller. A veces el defecto es acompañado por una vagina doble debido a la canalizacion defectuosa de la placa vaginal.
- Utero bicorne: se halla duplicada solamente su parte efalica.
- Utero tabicado: una pared sagital separa las dos mitades de la luz del utero debido a que persiste el tabique transitorio de la pared unificada de los conductos de muller.
- Utero unicorne: falta al mitad del utero y la trompa de falopio del mismo lado. Se produce cuando no se desarrolla uno de los conductos de muller.
- Agenesia uterina: el utero y las trompas de falopio estan ausentes porque no se desarrollan los conductos de muller.

DE LAS GLANDULAS MAMARIAS:

- Polimastia y politelia: las mamas y los pezones supranumerarios se producen cuando persisten sectores de los rebordes mamarios que normalmente desaparecen.
- Amastia y atelia: la falta unilateral o bilateral de las mamas o de los pezones se produce cuando no se desarrollan los rebordes mamarios.

DE LAS GLANDULAS SUPRARRENALES:

- Sindrome suprarrenogenital: es un transtorno del metabolismo de los corticoles que se transmiten geneticamente. Se caracteriza porque la corteza suprarrena produce una cantidad excesiva de androgenos debido a que sus celulas no poseen una de las enzimas involucradas en la elaboracion de cortisol. La falta de este esteroide hace que la hipofisis secrete cantidaes excesivas de ACTH, lo cual estimula la produccion de androgenos e incrementa el tamano de la corteza suprarrenal.
- Otras malformaciones: la agenecia, la hipoplasia y la ectopia de la glandula suprarrenal son malformaciones congenitas unilaterales o bilateralles muy poco frecuentes.

DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO.

Los primeros esbozos del sistema nervioso aparecen a fines de la tercera semana del desarrollo, apenas se forma el disco embrionario trilaminar. Debe reconocerse que en el dorso del disco embronario se genera un engrosamiento ectodérmico (la placa neural) que se convierte en un surco (el surco neural), a partir del cual se desarrollan las dos estructuras embrionarias precursoras del sistema nervioso: tubo neural y las crestas neurales. Como ya vimos como se desarrollaban, aca vamos a ver solo los momentos mas salientes:

El tubo neural se desarrolla en la linea media del disco embrionario en posicion cefalica al nodulo de hensen, es decir, en la banda ectodermica situada al dorso de la notocorda. Alli aparece la placa neural, que se alarga pues crece hacia el extremo que retrocede el nodulo de henden. Debe recordarse que este retroceso indica que la notocorda se alarga en igual medida, ya que el ectodermo se convierte en tejido neural porque la notocorda induce al ectodermo suprayacente.

A continuacion debido a que se estrechan sus partes apicales, las celulas cilindricas de la placa neural adquieren una forma piramidal, lo que convierte la placa en un surco. Luego, los labios del surco se unen entre si y el surco se transforma en un tubo. La union comienza en la parte media del surco y avanza tanto en direccion cefalica como caudal. Por lo tanto, durante un tiempo, el tubo neural posee dos aberturas que lo comunican con la cavidad amniotica. Se llaman neuroporo anterior y neuroporo posterior y se ocluyen el dia 25 y 27 respectivamente.

La parte cefalica del tubo neural crece mas que la parte caudal, por lo que en la primera se generan las vesiculas encefalicas y en la segunda se forma el esbozo de la medula espinal, de menos diametro que las vesiculas. A fines de la cuarta semana existen tres vesiculas encefalicas denominadas prosencefalo, mesencefalo y romboencefalo. De las paredes laterales del prosencefalo surgen las vesiculas opticas que son los esbozos iniciales de los ojos.

En la quinta semana el prosencefalo y el romboencefalo se subdividen en dos vesiculas encefalicas cada uno, a raiz de lo cual el tubo neural pasa a tener cinco vesiculas encefalicas, denominadas telencefalo, diencefalo, mesencefalo, metencefalo y mielencefalo. Las dos primeras derivan del prosencefalo y las dos ulimas del romboencefalo.

El tubo neural tiene tres acotaduras: el pliegue mesencefalico a nivel del medencefalo, el pliegue pontino o romboencefalico entre el metencefalo y el mielencefalo y el pliegue cervical entre el mielencefalo y la medula espinal. Los pliegues mesencefalico y cervical estan flexionados hacia el lado ventral, a diferencia del pliegue pontino que lo hace hacia el lado dorsal.

El telencefalo emite dos dilataciones laterales, los hemisferios cerebrales, cuyas cavidades reciben el nombre de ventriculos laterales. La pared que cierra el extremo cefalico del telencefalo (formada al ocluirse el neuroporo anterior) se llama lamina terminal. El diencefalo cuya cavidad se llama tercer ventriculo, se comunica con los ventriculos laterales de los hemisferios cerebrales a traves de los agujeros de monro. Da origen a estructuras nerviosas muy importantes como el epitalamo, el talamo y el hipotalamo. Ademas, de su pared emergen las vesiculas opticas y los esbozos de dos glandulas endocrinas: la neurohipofisis y la glandula pineal (epifisis). Debe recordarse que las vesiculas opticas antes estaban vinculadas al prosencefalo.

El mesencefalo posee una cavidad muy pequeña llamada acuedicto de silvio. Da origen a la lamina cuadrigemina, a la calota peduncular y a los pedunculos cerebrales.

El metencefalo y el mielencefalo poseen una cavidad comun de forma romboidal llamada cuarto ventriculo. El metencefalo genera el cerebelo y la protuberancia. El mielencefalo forma el bulbo raquideo.

La medula espinal cuya cavidad se llama conducto del ependimo, sigue teniendo un diametro menor que el de las vesiculas encefalicas. Ademas de formar las estructuras citadas precedentemente, que integran al sistema nervioso central, el tubo neural primitivo participa en la formacion del sistema nervioso periferico.

No obstante, la mayor parte de este ultimo (incluidos los ganglios sensitivos y los ganglios del sistema nervioso autonomo) deriva de las crestas neurales, cuyos primeros esbozos aparecen despues que la placa neural se transformara en un surco. Las crestas neurales son dos cordones longitudinales que nacen de los labios del surco neural, desde el metencefalo hasta el extremo caudal de la medula espinal. Los cordones se desprenden del ectodermo originario cuando los labios del surco neural se unen entre si y se forma el tubo neural, por lo que quedan situados a los lados del tubo, entre este y el ectodermo superficial. Mas tarde, en las crestas se forman los esbozos de los ganglios sensitivos, que aparecen a intervalos regulares como engrosamientos enlazados entre si por tramos de menor calibre.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Histogenesis

Inicialmente, la pared del tubo neural se compone de un epitelio simple de celilas cilindricas cuyos nucleos se localizan en diferentes planos, lo cual le confiere un aspecto seudoestratificado. Como se vera, los nucleos no son estaticos ya que cambian continuamente de posicion. La superficie externa del epitelio del tubo neural esta cubierta por una membrana basal llamada membrana limitante externa. La superficie luminal se denomina membrana limitante interna.

Las celulas cel tubo neural proliferan activamente. Debido a que las divisiones celulares no son sincronicas, los cortes transversales del tubo muestran celulas en interfase y en diferentes fases de la mitosis. Durante la fase S de la interfase, mientras se duplica el ADN, el nucleo celular se localiza cerca de la membrana limitante externa. Luego se desplaza hacia la membrana limitante interna (es decir hacia el tubo neural) y cerca de ella concreta la mitosis. Debido a que el eje del huso mitotico es paralelo a la membrana limitante interna, al cabo de la division de los dos nucleos hijos se hallan a igual distancia de la membrana. Mas tarde, ambos nucleos se desplazan hacia la membrana limitante externa y el citoplasma se divide longitudinalmente, de modo que se forman dos celulas hijas iguales a la progenitora. Cuando los nucleos arriban a las adyacencias de la membrana limitante externa, cada celula hija duplica su ADN y comienza un ciclo identico al anterior.

Despues de varias divisiones de este tipo, comienzan otras en las que el eje del huso mitotico es perpendicular a la membrana limitante interna. Debido a ello, al cabo de la mitosis una de las celujas hijas queda junto a la membrana limitante interna y la otra se dirige hacia la parte externa del epitelio del tubo neural.

Cuando el epitelio neural posee varias capas celulares, las unicas celulas que se dividen son las que se encuentran en la vecindad de la membrana limitante interna. Algunas lo hacen con el huso mitotico paralelo y otras con el huso mitotico perpendicular a la membrana. Como es obvio, las primeras aumentan el diametro del tubo neural y las segundas acrecientan el grosor de su pared. El epitelio ependimario (la capa unicelular que reviste la luz del tubo neural) se forma cuando las celulas linderas a la membrana limitante interna dejan de dividirse.

Las restantes celulas del epitelio neural se estratifican y forman una gruesa capa multicelular denominada capa del manto. Ademas, sus celulas se diferencian en neuroblastos y en glioblastos, antecesores de las neuronas y de las celulas de la neuroglia del sistema nervioso central, respectivamente.

Al principio debido a que los neuroblastos no poseen ninguna prolongacion citoplasmatica, se dice que son apolares. Luego, la mayoria se convierten en bipolares, mas tarde en unipolares y finalmente en las neuronas multipolares caracteristicas del sistema nervioso central. Las prolongaciones mas largas de las neuronas (los axones) se dirigen hacia la periferia del tubo neural y forman una nueva capa por fuera de la capa del manto, llamada, capa marginal.

La capa del manto se convierte en la sustancia gris del tubo neural. En cambio, la capa marginal genera la sustancia blanca, llamada asi por la vaina de mielina que adquieren los axones.

Los gioblastos se diferencian en astroblastos y en oligodendroblastos. Los primeros se dispersan entre las neuronas de la capa del manto y se transforman en astrocitos protoplasmaticos y fibrosos. Los segundos, se dispersan entre los axones de la capa marginal y se convierten en oligodendrocitos, es decir, en las celulas que producen la mielina de los axones del sistema nervioso central.

Las celulas de la microglia son macrofagos oriundos de la medula osea que se instalan en el tubo neural. La sustancia blanca rodea a la sustancia gris en todo el tubo neural, excepto en los hemisferios cerebrales y en el cerebelo. En estos sectores, una parte de la sustancia gris se halla por fuera de la sustancia blanca y compone la corteza cerebral y la corteza cerebelosa respectivamente.

Evolucion primitiva de la capa del manto

El primer cambio que experimenta la capa del manto consiste en el adelgazamiento de sus lados dorsal y ventral, que se convierten en dos laminas delgadas, llamadas placa del techo y placa del piso, respectivamente. Estas placas estan compuestas por epitelio ependimario y por celulas de la neuroglia.

Contrariamente, las partes laterales de la capa del manto se engruesan. Ademas, desarrollan un canal longitudinal o surco limitante que a cada lado de la capa del manto marca el limite entre dos columnas longitudinales llamadas placa alar y placa basal. Debido a que las placas alares se localizan en la parte dorsal del tubo neural y las placas basales en la parte ventral, las primeras quedan separadas por la placa del techo y las segundas por la placa del piso.

Las placas basales generan las astas anteriores y las astas laterales de la medula espinal, asi como los nucleos motores del bulbo raquideo, de la protuberancia y del mesencefalo. En sintesis, contienen las neuronas motoras qu inervan los musculos esqueleticos y las visceras. Las placas alares forman las astas posteriores de la medula espinal y los nucleos sensitivos y coordinadores situados en las visceras encefalicas. La placa del techo reduce su tamaño relativo y no forma estructuras importantes. No obstante, en las vesiculas encefalicas (con excepcion del mesencefalo), esa placa se ensancha, se asocia con el mesodermo contiguo y se convierte en una lamina llamada tela coroidea. Algunas zonas de la tela coroidea son invadidas por capilares sanguineos y se transforman en plexos coroideos, es decir, en las estructuras productoras del liquido cefalorraquideo. La placa del piso reduce su tamaño relativo y no forma estructuras importantes. Debido a que no existe placa del piso en el telencefalo, en el diencefalo ni en el mesencefalo, y a que no hay placa basal en el telencefalo ni en el diencefalo, las unicas placas que estan presentes en todo el tubo neural son las alares y las del techo.

La mielinizacion de los axones del sistema nervioso central comienza en la cuarta semana de vida prenatal y se completa en el segundo y en el tercer año de vida postnatal.

MEDULA ESPINAL

Inicialmente, la medula espinal tiene las caracteristicas generales del tubo neural primitivo, con el epitelio ependimario, la capa del manto y la capa marginal. En la capa del manto se observan las placas alares, las placas basales, los surcos limitantes, la placa deltecho y la placa del piso.

La vacidad de la medula espinal es el conducto ependimario, que deriva del sector caudal del conducto del ependimo primitivo. La placa del tehco y la del piso desaparecen. Las placas alares se fusionan entre si y obliteran la parte dorsal del conducto del ependimo, cuya parte ventral se convierte en el conducto del ependimario definitivo. La linea de fusion recibe el nombre de tabique medio posterior. Las placas alares dan origen a las astas posteriores de la medula espinal, y sus neuroblastos se convierten en neuronas sensitivas. Las placas basales generan las astas anteriores y las astas laterales de la medula espinal. Los neuroblastos de las primeras se convierten en neuronas motoras somaticas y los de las segundas en neuronas motoras viscerales. Las placas basales crecen rapidamente y forman dos relieves ventrales (uno a cada lado de la linea media) entre los que se interpone un surco relativamente profundo llamado surco medio anterior.

Al principio, los extremos caudales de la columna vertebral y de la medula espinal estan a la misma altura. Mas tarde, debido a que la columna vertebral crece mas rapidamente que la medula espinal, el extremo caudal de esta se situa en osiciones cada vez mas cefalicas. En la epoca del nacimiento esta a la altura de la tercera vertebra lumbar. Alcanza su posicion definitiva cuando llega a la altura de la primera vertebra lumbar.

M I E L E N C E F A L O

Deriva de la parte caudal del romboencefalo y da origen al bulbo raquideo. La primera etapa del desarrollo del mielencefalo se asocia a la del metencefalo, lo cual se debe a que desde su origen a partir del romboencefalo ambas vesiculas evolucionan como una unidad y comparten una cavidad comun. Por este motivo, el desarrollo inicial del mielencefalo y del metenefalo se analiza en forma conjunta.

Al principio el mielencefalo y el metencefalo poseen la estructura que caracteriza al tubo neural primitivo. Espues, debido a que sus lados se separan siguiendo un movimiento comparable a la apertura de un libro, la organización de ambas vesiculas experimenta importantes cambios.

Asi, la cavidad del mielencefalo y del metencefalo se convierte en un espacio comun de forma romboidal llamado cuarto ventriculo.

La placa del techo se ensancha y convierte en una tela coroidea, tambien de forma romboidal (una en el medio y dos laterales) denominadas agujeros de magendie y luschka. Ademas, da origen a los plexos coroideos que se internan en el cuarto ventriculo. La placa del piso es apretujada por las placas basales y se reduce a un tabique medio denominado rafe. En el mielencefalo, las placas basales quedan en posicion medial respecto de las placas alares y forman los nucleos motores somaticos y viscerales de los pares craneales IX, X, XI y XII del bulbo. Las placas alares forman los nucleos sensitivos de los pares craneales IX y X, los nucleos de Goll y Burdach (en el limite de la medula espinal) y la oliva del bulbo raquideo.

M E T E N C E F A L O

El metencefalo deriva de la parte cefalica del romboencefalo y origina la protuberancia y el cerebelo. En el metencefalo, las placas basales forman los nucleos motores de los pares craneales V, VI y VII de la protuberancia. Las placas alares se subdividen en dos sectores, uno ventral y otro dorsal. Los sectores ventrales de las placas alares (localizados a los lados de las placas basales despues de la ‘’apertura del libro’’) forman los nucleos sensitivos de los pares craneales V y VII, los nucleos cocleares y vestibulares del par craneal VIII y los nucleos pontinos de la protuberancia.

Los sectores dorsales de las placas alares adquieren el nombre de labios rombicos y debido a que crecen en direccion medial invaden la zona dorsal del cuarto ventriculo. Los labios rombicos se unen entre si en la linea media y forman el cerebelo, compuesto por una parte central llamada vermis y por dos sectores laterales que crecen aceleradamente, los hemisferios cerebelosos. A partir del cuarto mes de la vida prenatal, en la superficie del cerebelo comienzan a aparecer cisuras y surcos que dividen el vermis y los hemisferios cerebelosos en lobulos y lobulillos.

Al principio, la pared del cerebelo esta compuesta por las capas ependimaria, del manto y marginal que caracterizan al tubo neural primitivo. Como en el resto del tubo neural, la capa del manto genera nucleos grises (por ejemplo los nucleos dentados) rodeados por sustancia blanca derivada de la capa marginal. No obstante, posteriormente aparecen una capa de sustancia gris que cubre a la sustancia blanca llamada corteza cerebelosa.

La corteza cerebelosa se forma como resultado de la proliferacion de los neuroblastos de la capa del manto y de su migracion a traves de la capa marginal. Cuando estos neurolastos llegan a la superficie, componen una franja celular llamada capa granulosa externa. Despues, una segunda migracion de neuroblastos forma la capa granulosa interna, situada entre la externa y la marginal. Como se ve, a diferencia de las celulas del resto del tubo neural, una parte de los neuroblastos del cerebelo en desarrollo se siguen dividiendo.

Los neuroblastos migran a traves de la capa marginal guiados por celulas especiales de la neuroglia conocidas como celulas gliales radiales. Sus cuerpos se localizan cerca del epitelio ependimario y cada celula emite una prolongacion citoplasmatica que atraviesa la pared del cerebelo y llega casi hasta la superficie. Los neuroblastos migran hacia la futura corteza ‘’trepando’’ por esas prolongaciones. Cuando las migraciones ocluyen, las celulas gliales radiales se transforman en astrocitos.

Los neuroblastos de las capas granulosa externa y granulosa interna se diferencan en neuronas. Posteriormente, se redistribuyen y forman una capa molecular, la capa interna (de purkinje) y la capa granular de la corteza cerebelosa definitiva. La ultima es la mas profunda y se forma con celulas de la capa molecular que migran en sentido opuesto al seguido por los neuroblastos.

M E S E N C E F A L O

El mesencefalo da origen a la lamina cuadrigemina, a la calota peduncular y a los pedunculos cerebrales. La cavidad del mesencefalo se llama acueducto de silvio y consiste en un conducto muy estrecho que comunica el cuarto ventriculo con el tercer ventriculo.

La placa del techo es absorbida por el crecimiento de las estructuras vecinas y desaparece. Como se dijo, la placa del piso no existe. Las placas basales dan origen a los nucleos motores de los pares craneales III y IV de la calota peduncular. Las placas alares forman los nucleos rojos y la sustancia negra de la calota peduncular. No obstante, la mayoria de sus neuroblastos migran hacia el dorso del mesencefalo y generan el tectum, onsistente en ds elevaciones separadas por un surco sagital. Despues, un surco transversal subdivide ambas elevaciones y se forman dos pares de estructuras visibles desde el exterior, los tuberculos cuatrigeminos superiores y los cuadrigeminos inferiores de la lamina cuadrigemina. Los primeros se relacionan con los reflejos visuales y los segundos, con los reflejos auditivos.

Los pedunculos cerebrales son dos cordones longitudinales muy gruesos que ocupan la parte ventral del mesencefalo. Estan compuestos por axones que se dirigen hacia la protuberancia, el bulbo y la medula espinal.

D I E N C E F A L O

El diencefalo deriva de la parte caudal del prosencefalo. Debido a que en su capa del manto se desarrollan solo la placa del techo y las placas alares, las segundas forman no solo las paredes laterales sino tambien el piso del diencefalo. La cavidad del diencefalo se llama tercer ventriculo. Como consecuencia del engrosamiento que experimentan las placas alares, su luz se estrecha en el plano transversal.

La placa del techo se ensancha y forma una tela corodea de la que surgen los plexos coroideos del tercer ventriculo. Ademas, en el extremo caudal de la placa del techo (por delante de los tuberculos cuadrigeminos superiores del mesencefalo) se forma la glandula pineal. Esta glandula pertenece al sistema endocrino y se genera como una evaginacion hueca que crece en el espesor del mesodermo en direccion dorsal. Debido a la proliferacion y a la diferenciacion de sus celulas, el esbozo hueco se transforma en una estructura maciza compuesta por astrocitos y cordones de celulas epiteliales llamadas pinealocitos. El tejido conectivo y los vasos sanguineos de la glandula derivan del mesodermo. La glandula pineal comienza a producir melatonina en la vida prenatal.

En el extremo cefalico de la placa del techo se forma otra evaginacion hueca denominada parafisis, de corta existencia. En el caso de persistir durante la vida post natal suelen generar quistes diminutos que provocan sintomas muy molestos.

En las paredes laterales del diencefalo, las placas alares forman los nucleos del epitalamo, del talamo y del hipotalamo, los cuales estan separados por el surco epitalamico y por el surco hipotalamico. Los relieves de estas estructuras ocupan gran parte de la cavidad ventricular y a veces los talamos crecen mas que lo habitual y se unen entre si en medio del tercer ventriculo.

Al principio, el tamaño del epitalamo es similar al del talamo, pero despues se torna proporcionalmente mas pequeño. Sus neuroblastos dan origen a los ganglios de la habenula, vinculados con la sensibilidad olfatoria.

El talamo contiene nucleos nerviosos que se relacionan con varios receptores sensoriales y que se conectan con la corteza cerebral.

Los nucleos del hipotalamo regulan diversas actividades vegetativas, como las simpaticas, las parasimpaticas, el equilibrio hidrico, la temperaatura corporal, la orientacion sexual, el metabolismo de los lipidos y de los hidratos de carbono, etc. Ademas, producen las hormonas neurohipofisarias y las hormonas liberadoras que controlan la secrecion de las hormonas adenohipofisarias.

Del piso del diencefalo nace el infundibulo de la neurohipofisis. El infundibulo linda con el quiasma optico, formado en la lamina terminal al entrecruzarse los axones procedentes de las mitades internas de ambas retinas.

T E L E N C E F A L O

El telencefalo deriva de la parte cefalica del prosencefalo. En su capa del manto se desarrollan solo las placas alares y la placa del techo. Da origen a los hemisferios cerebrales, entre los cuales se encuentra una pequeña pared frontal que cierra el extremo cefalico del tubo neural. Esta pared se convierte en la lamina terminal, cuya evolucion se describe mas adelante.

Las cavidades de los hemisferios cerebrales se llaman ventriculos laterales. Se comunican con el tercer ventriculo a traves de los agujeros de monto, que al principio son muy amplios pero se tornan proporcionalmente mas pequeños debido a la rapidez con que crecen los hemisferios cerebrales.

La placa del techo modifica su organización inicial debido al crecimiento de los hemisferios cerebrales, que ubica a sus derivados en el borde superior de los agujeros de monro, cerca de los plexos coroideos del tercer ventriculo. Como consecuencia, la placa del techo se expande y forma una tela coroidea de la que surgen los plexos coroideos de los ventriculos laterales.

Las placas alares forman los hemisferios cerebrales que crecen en todas las direcciones y ocultan a la lamina terminal y a las otras vesiculas encefalicas. Ademas, el mesodermo interpuesto entre los hemisferios izquierdo y derecho se convierte en la hoz del cerebro, un tabique conectivo sagital que separa las paredes mediales de los hemisferios.

Posteriormente, en los hemisferios cerebrales se generan los lobulos frontales, temporales, parietales y occipitales. Debido a que en los ultimos meses del desarrollo prenatal los hemisferios vuelven a expandirse y no existe un crecimiento equivalente de la caja craneana, las paredes de los lobulos se pliegan y se forman los surcos, las cisuras y las circunvoluciones del cerebro del adulto.

Como en los otros sectores del tubo neural, al principio la capa marginal del telencefalo rodea la capa del manto. No obstante, mas tarde las posiciones de ambas capas de inviertenn y la sustancia gris queda por fuera de la sustancia blalnca y forma la corteza cerebral. La inversion se debe a que los neuroblastos de la capa del manto migran a traves de los axones de la capa marginal y se ubican por fuera de esta. Aanzan por la capa marginal guiados por celulas gliales radiales semejantes a las de la corteza cerebelosa.

Debido a que los neuroblastos migran por oleadas, cuando llegan a la corteza se distribuyen en capas. A medida que llegan, sobrepasan a los anteriores, por lo cual los mas tardios quedan ubicados en las capas mas superficiales de la corteza cerebral. Se forman seis capas elulares, aunque en algunos sitios falta una y en otros existen capas adicionales. Ademas, varian sus tipos neuronales y la distribucion de los axones y de las celulas de la glia. Estas diferencias regionales dan lugar a las areas corticales en que se divide la corteza cerebral del adulto.

En un sector de la pared ventrolateral de los hemisferios cerberales, la capa del manto (ademas de suministrar los neuroblastos de la corteza) retiene una parte de ellos y forma el cuerpo estriado. Este adquiere relaciones de vecindad con los nucleos diencefalicos y se divide en dos partes, el nucleo caudado (cerca del talamo) y el nucleo lenticular. Entre ambos hay una capa de sustancia blanca llamada capsula interna por la que transitan axones que van del talamo a la corteza cerebral y de esta a centros nerviosos situados en posicion mas caudales. Por fuera

del nucleo lenticular hay otra capa de sustancia blanca, la capsula externa. Finalmente, por fuera de la capsula externa aparece un nucleo gris llamado antemuro y en la corteza se forma el lobulo de la insula, que es ocultado por los lobulos vecinos.

La corteza cerebral se divide en tres sectores: arquipalio, paleopalio y neopalio, que se diferencian por su antigüedad filogenetica.

COMISURAS CEREBRALES

Las comisuras cerebrales son la via a traves de las cuales los axones surgidos de centros nerviosos de un hemisferio cerebral se entrecruzan en la linea media y pasan al hemisferio opuesto. Existen seis comisuras cerebrales, cuatro en la lamina terminal y dos en la placa del techo del diencefalo.

Como se sabe, al principio, la lamina terminal se encuentra entre los hemisferios cerebrales y forma la pared que cierra el extremo cefalico del tubo neural. Su borde superior linda con la parafisis y su borde inferior con el infundibulo de la neurohipofisis (estas estructuras pertenecen al diencefalo). La forma sencilla de la lamina terminal se complica enormemente no solo por el crecimiento de los hemisferios cerebrales, sino tambien porque en su seno se establecen cuatro comisuras cerebrales, la comisura anterior, el cuerpo calloso, la comisura hipocampica y el quiasma optico.

- Comisura anterior: es la primera que aparece. Comunica el bulbo olfatorio y el palepalio de un hemisferio cerebral con sus similares del hemisferio opuesto.
- Cuerpo calloso: por el transitan los axones que interconectan las areas corticales del neopalio de los dos hemisferios cerebrales.
- Comisura hipocampica: sus axones interconectan los hipocampos de ambos hemisferios cerebrales.
- Quiasma optico: en el se entrecruzan los axones provenientes de las mitades internas de ambas retinas. Despues de entrecruzarse, los axones ingresan en el tubo neural y se conectan con el talamo. Por su parte, en la plaza del techo del diencefalo se forman las dos comisuras cerebrales restantes, conoidas como comisura interhabenular y comisura posterior
- Comisura interhabenular: esta situada por delante de la glandula pineal. Sus axones interconectan los ganglios de la habenula de ambos apitalamos.
- Comisura posterior: se encuentra entre la glandula pineal y los tuberculos cuadrigeminos superiores del mesencefalo. No se conocen los centros nerviosos que interconecta

SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO

Desde el punto de vista anatomofuncional, el sistema nervioso se divide en dos sectores: el somatico (destinado a controlar actividades somaticas) y el sistema autonomo (responsable del control de las visceras). Parte de ambos se localizan en el sistema nervioso central y partes en el sistema nervioso periferico.

El sistema nervioso periferico se desarrolla a partir del tubo neural, de algunas placodas y de las crestas neurales:

- Tubo neural: las fibras motoras del sistema nervioso somatico y las fibras preganglionares del sistema nervioso autonomo (motoras tambien) nacen de neuronas situadas en los nucleos motores craneales y en las astas anteriores y laterales de la medula espinal, de modo que derivan de las placas basales del tubo neural. Las neuronas ganglionares de las retinas se forman en las vesiculas opticas, de modo que ellas y sus axones (las fibras de los nervios opticos) derivan del tubo neural.
- Placodas: las neuronas de los ganglios olfatorios, espinales y vestibulares y sus axones (las fibras de los nervios olfatorios y las de las porciones coclear y vestibular de los nervios vestibulococleares) derivan de placodas que se forman en el ectodermo superficial
- Crestas neurales: las neuronas sensitivas de los ganglios espinales y de los ganglios de los pares craneales V, VII, IX, y X derivan de las crestas neurales. Estas neuronas se desarrollan a partir de neuroblastos bipolares cuyas prolongaciones se unen entre si y componen el axon del que nacen las dos ramas que caracterizan a las neuronas unipolares de los ganglios sensitivos. Las neuronas motoras de los ganglios autonomos y sus axones derivan de las crestas neurales. Las celulas satelites (asociadas a las neuronas de los ganglios sensitivos y autonomos) y las celulas de shwann se forman tambien en las crestas neurales.

DERIVADOS DE LAS CRESTAS NEURALES

- Neuronas sensitivas de los ganglios espinales y de los ganglios de los pares craneales V, VII, IX y X.
- Las neuronas de los ganglios autonomos.
- Los nervios, excepto los que derivan de las placodas y los que proceden del sistema nervioso central.
- Las celulas de shwann y las celulas satelites de los ganglios sensitivos y aotonomos.
- La piamadre y la aracnoides del telencefalo, del diencefalo y de la mitad cefalica del mesencefalo.
- Los melanocitos de la piel.
- El tejido conectivo y los huesos de la cara y del craneo.
- El tabique aorticopulmonar y las valvulas semilunares del corazon.
- El tejido conectivo de las glandulas salivales.
- La dentina de los dientes.
- El tejido conectivo del timo y de las glandulas paratiroides.
- Las celulas parafoliculares y el tejido conectivo de la glandula tiroides.
- Las celulas cromafines de la medula suprarrenal.
- El musculo ciliar.
- El epitelio anterior y la sustancia propia de la cornea.
- Parte del tejido conectivo de las glandulas lagrimales.

MECANISMOS MOLECULARES QUE REGULAN

Debe agregarse que dos moleculas inductoras secretadas por las celulas del ectodermo que flanquea a la placa neural (la BMP4 y la BMP7) estimulan la expresion de los genes de los factores de transcripcion PAX3, PAX7, MSX1 y MSX2 en las celulas ubicadas a lo largo de las partes laterales de la placa, lo cual las compromete a generar las crestas neurales y a formar la placa del techo y las placas alares en el dorso del futuro tubo neural. En cambio, una molecula inductora secretada por las celulas de la notocorda, SHH, reprime los genes de los factores de transcripcion PAX3 y PAX7 en las celulas ubicadas a lo largo de la parte media de la placa, lo cual las compromete a formar la placa del piso y las placas basales en el lado ventral del tubo neural.

Posteriormente, varias moleculas inductoras fomentan la diferenciacion de las celulas del tubo neural primitivo en neuronas y celulas de la glia. Respecto a los mecansmos moleculares que llevan a la formacion de las crestas neurales, participan las moleculas inductoras BMP4 y BMP7. Debe agregarse que estas moleculas actuan como morfogenos y que en las celulas de las futuras crestas neurales activan el gen del factor de transcripcion SLUG. Posteriormente, celulas de las propias crestas producen moleculas inductoras que determinan la diferenciacion de los multiples tipos celulares que se generan en ellas, tanto los que migran como los que no lo hacen.

MALFORMACIONES

- Disrafias: son malformaciones ocasionadas por el cierre defectuoso del tubo neural y de los tejidos mesodermicos que lo rodean, en particular la boveda craneanay la columna vertebral. Su incidencia aumenta con la carencia de acido folico en la dieta materna. De acuerdo con su localizacion, su extension y las estructuras afectadas, se producen las siguientes anomalias:
  - Meningocele, meningoencefalocele y meningohidroencefalocele: estos cuadros se producen porque falla el cierre de los huesos de la boveda craneada, generalmente la porcion intraparietal del hueso occipital. El defecto origina una abertura por la cual salen las meninges (primera), las meninges y una parte del encefalo (segunda) y estas estructuras y una parte de los ventriculos laterales (tercera). Los teidos herniados estan cubiertos unicamente por el cuero cabelludo.
  - Anencefalia: es la falta de cerebro, que esta acompañada por acrania (ausencia de boveda craneana) y se debe a que no se cierra la parte cefalica del tubo neural. Es imconpatible con la vida postnatal y durante el embarazo genera polihidramnios, es decir, acumulacion excesiva de liquido en la cavidad amniotica. El exceso de liquido se debe a que al no poseer cerebro, el feto carece de los centros nerviosos de deglusion y no ingiere el liquido.
  - Espina bifida: se localiza generalmente en la region lumbosacra, se produce porque no se cierra la columna vertebral debido a fallas en el desarrollo de la apofisis espinosa y de los arcos neurales de una o mas vertebras. Si la anomalia abarca una o dos vertebras solamente, el defecto queda oculto debajo de la piel y de los musculos. Este cuadro se denomina espina bifida oculta y es asintomatico. Solo se ve un mechon de pelos. Pero en cambio, si la anomalia abarca mas de dos vertebras aparece una abertura que permite la salida de las meninges, solas o con parte de la medula espinal. Estos cuadros se denominan espina bifica con meningocele o con meningoencefalocele, respectivamente y las estructuras herniadas estan solamente cubiertas por piel. El primer cuadro no suele tener complicaciones, el segundo, debido a que involucra la medula espinal, se acompaña de afecciones neurologicas de variada gravedad.
  - Mielocele o raquisquisis: debido a que falla el cierre no solo de la columna vertebral sino tambien del tubo neural, esta disrafia es mucho mas grave que las anteriores. La medula espinal queda detenda en la etapa de surco neural y su luz se halla expuesta al exterior. El liquido cefalorraquideo se escapa por esa abertura.
- Hidrocefalia: es la acumulacion de liquido cefalorraquideo en los ventriculos del cerebro. El defecto original de esta anomalia es la obstruccion del acueducto de silvio, que le impide al liquido secretado por los plexos coroideos de lso ventriculos laterales y del tercer ventriculo llegar al cuatro ventriculo y salir hacia el espacio subaracnoideo por los agujeros de magandie. a veces, la obstruccion se localiza en uno o en ambos agujeros de monro, o en los agujeros de magandie. Menos frecuente es la falta de reabsorcion por defecto de las vellosidades aracnoideas. Cualquiera sea la causa, el liquido se acumula por encima del obstaculo y dilata los ventriculos. La presion del liquido comprime la pared del cerebro, en particular la corteza cerebral y los nucleos del diencefalo. Ademas, adelgada los huesos de la boveda cranena y los separa a nivel de las suturas, lo cual aumenta el tamaño de la cabeza. Despues del nacimiento se puede prevenir el agravamiento del daño neurologico colocando en el tercer ventriculo un cateter que drena el exceso de liquido y lo vuelque en la vena yugular interna.
- Microcefalia: aca, el cerebro y el craneo (no la cara) poseen un tamaño inferior al normal. El defecto produce graves deficiencias mentales y no debe atribuirse al cierre prematuro de las suturas del craneo.

SISTEMA ENDOCRINO

Si bien el feto posee las herramientas necesarias para generar respuestas inmunitarias, habitualmente estas no se producen debido a que su sistema inmunitario no suele entrar en coontacto con antigenos. Empero, el feto (y por lo tanto el recien nacido) recibe normalmente anticuerpos de la sangre materna, los cuales le proveen inmunidad pasiva contra varias enfermedades infecciosas. Esta inmunidad decae despues del nacimiento, a medida que avanza la edad del nuño, cuyo contacto con antigenos (naturales o ingresados mediante vacunas) le permite elaborar sus propias defensas. El sistema inmunitario esta integrado pro un conjunto de estructuras y organos mas o menos complejos, algunos vinculados a los vasos linfaticos y otros a los vasos sanguineos.

Vasos linfaticos:

Los vasos linfaticos son conductos unidireccionales que recogen el liquido tisular excedente y lo drenan hacia el sistema circulatorio sanguineo .por ellos circula la linfa, compuesta por plasma y linfocitos. Sus primeros esbozos se llaman sacos linfaticos, los cuales aparecen a

fines de la quinta semana cerca de las venas primitivas. Esos sacos se desarrollan en el mesodermo a partir de los islotes celulares macizos que mas tarde se ahuecan.

Se forman seis sacos linfaticos: dos yugulares (cerca de las venas cardinales anteriores), uno retroperitoneal (en el meso dorsal, a la altura de las glandulas suprarrenales), la cisterna magna de pecquet (en el dorso del saco retroperitoneal) y dos iliacos (cerca de las venas cardinales posteriores, en el extremo caudal del tronco).

A continuacion, los vasos linfaticos se conectan entre si mediante vasos linfaticos que se desarrollan del mismo modo que los vasos sanguineos, es decir, a partir de cordones macizos que se ahuecan, crecen por sus extremos y se ramifican. Asi, entre los sacos yugulares y la cisterna de pecquet se forman dos vasos llamados conductos toracicos primitivos, entre los cuales aparece una anastomosis oblicua. Posteriormente desaparecen algunas partes de esos vasos y se forman el conducto toracico definitivo y el conducto linfatico derecho, es decir, los vasos linfaticos mas importantes del organismo. El primero desemboca en la vena braquiocefalica izquierda y el segundo en la vena braquiocefalica derecha, entre las respectivas venas yugulares internas y venas subclavias.

El proceso concluye cuando de los sacos linfaticos nacen vasos linfaticos menores que drenan las distintas partes del cuerpo. Asi, los sacos yugulares emiten los vasos destinados a la cabeza, el cuello y a los miembros superiores; del saco retroperitoneal y de la cisterna de pezquet surgen los vasos que drenan el intestino, y de los sacos iliacos nacen los vasos destinados al tronco y a los miembros inferiores.

Los vasos linfaticos menores conducen la linfa desde los tejidos hasta el conducto toracico o hasta el conducto linfatico derecho, estos la vuelcan en las venas braquiocefalicas.

Ganglios linfaticos:

Se forman a partir del tercer mes de vida prenatal, algunos en los sacos linfaticos y la mayoria en el trayecto de los vasos linfaticos en desarrollo. Para ello, las celulas mesodermicas situadas en torno a los sacos y de los vasos invaden sus paredes y desarrollan la capsula, los tabiques conectivos y la malla de fibras reticulares de los ganglios. Los tabiques dividen parcialmente el interior de los ganglios. Ademas, entre el tejido linfatico y el tejido conectivo de la capsula y de los tabques se hallan los senos linfaticos, es decir, los espacios interconectados por donde circula la linfa.

En la malla de fibras reticulares se sostienen los linfocitos procedentes de la medula osea (linfocitos B) y del timo (linfocitos T). Aunque ese aporte es incesante, en breve una parte de los linfocitos se genera en los propios ganglios. En consecuencia, la funcion hematopoyetica de los ganglios linfaticos comienza en el feto en etapas muy tempranas de su desarrollo.

Nodulos linfaticos:

En la pared de los organos huecos de los sistemas respiratorio, digestico, urinario y genital reside un importante sector del sistema inmunitario (tejido linfatico asociado a las mucosas: MALT), la mayor parte del cual se presenta en forma de nodulos linfaticos.

- La amigdala faringea se genera a partir del mesodermo del techo de la nasofaringe, donde se desarrolla una malla de fibras reticulares en la que anidan y proliferan lincofitos provenientes de la medula osea y del timo.
- Las amigdalas tubaricas se generan a partir del mesodermo que rodea al primer par de bolsas faringeas, en torno de los orificios faringeos de las trompas de eustaquio.
- En el desarrollo de las amigdalas palatinas intervienen el endodermo de la parte dorsal del segundo par de bolsas faringeas, el mesodermo vecino a estas bolsas (perteneciente a los arcos branquiales segundo y tercero) y linfocitos provenientes tanto de la medula osea como el timo. El endodermo de la bolsa faringea prolifera hacia el tejido mesodermico y genera un conjunto de laminas ramificadas. Despues, debido a que la pared central de cada lamina desaparece, se forman las criptas amigdalinas primarias y secundarias, entre las cuales anidan y proliferan los linfocitos. Estos se sostienen en una malla de fibras reticulares aportada por el mesodermo. Ademas, de formar el epitelio de las criptas, el endodermo provee el epitelio de la superficie amigdalina que da a la cavidad faringea. En el lado opuesto, el mesodermo origina la capsula del organo.
- La amigdala lingual se desarrolla en el mesodermo de la raiz e la lengua de manera similar a la amigdala faringea.

Bazo:

El primer esbozo del bazo aparece durante la quinta semana del desarrollo en el mesogastrio dorsal. Se trata de un grupo de celulas mesodermicas que evolucionan de manera semejante a los esbozos de los ganglios linfaticos, pero en torno a los vasos sanguineos. Asi, las celulas del esbozo generan la capsula, los tabiques conectivos y la malla de fibras reticulares donde se sostienen la pulpa roja y la pulpa blanca del bazo.

La pulpa blanca es colonizada por linfocitos proenientes de la medula osea y del timo. Posteriormente, los linfocitos se reproducen en la propia pulpa blanca y esta funcion hematopoyetica se prolonga durante toda la vida del individuo. Durante un corto periodo, entre los meses tercero y sexto de la vida prenatal, la pulpa roja del bazo genera una parte de los eritrocitos, de los leucocitos y de los megacariocitos del feto.

Timo:

Comienza a formarse ne el endodermo de la parte ventral del tercer par de bolsas faringeas. Al principio, los dos esbozos son huecos, pero posteriormente se convierten en estructuras amcizas. Mas aun, estas se desconectan del epitelio de origen debido a que desaparece la parte proximal de los esbozos primitivos.

Las dos estructuras timicas macizas crecen y se transladan hacia la base del cuello donde se unen entre si y componen un organo impar rodeado por mesodermo. El endodermo del timo da origen al citorreticulo y a los corpusculos de hassall, mientras que el mesodermo circundante (previamente poblado con celulas provenientes de las crestas neurales) aporta la capsula del organo y genera los tabiques conectivos que sostienen el citorreticulo.

El timo definitivo se situa en la parte superior de la cavidad toracica, sobre la traquea y el pericardio. A partir del tercer mes de vida prenatal, el citorreticulo es invadido por linfocitos procedentes de la medula osea. En el timo, estos linfocitos se multiplican y desarrollan aptitudes especiales vinculadas con sus funciones inmunologicas. Luego abandonan el timo y llegan por medio de la sangre a los organos linfaticos secundarios (ganglios, bazo, amigdaals, nodulos, tejido linfatico denso y laxo), donde anidan en areas especiales llamadas zonas timodependientes.

Mecanismos moleculares:

En la formacion de los primordios de los vasos linfaticos intervienen moleculas inductoras VEGF y receptores membranosos VEGRF similares a los de los vasos sanguineos. En las celulas que generan el esbozo del bazo se expresan los genes de los factores de transcripcion NKX2, CAPSULINA y HOXA-11, los cuales controlan los primeros pasos del desarrollo esplenico. En las celulas citorreticulares del esbozo del timo se expresa el gen de factor de transcripcion WHN, cuya presencia hace que los linfocitos pre-T asientan en este organo linfatico.

Malformaciones:

- Linfedema congenito: habitualmente este defecto se localiza en uno de los miembros inferiores, aunque puede afectar los dos y tambien los miembros superiores. Se debe a la falta de desarrollo de los capilares linfaticos, lo que produce un gran edema y por ello, la deformacion del miembro.
- Linfangioma (higroma quistico): el defecto original del linfangioma es la falta de conexión de los vasos linfaticos menores con los de mayor alibre. Ello impide el drenaje del liquido tisular, que al acumularse en los vasos linfaticos aislados produce tumefacciones de regular tamaño. Suele localizarse en la base del cuello.
- Bazos supranumerarios: se desarrollan en el epiplon gastroesplenico o en el epiplon esplenopancreatico.
- Aplasia del timo: se debe a que no se desarrollan las bolsas faringeas tercera y cuarta, por lo que tamposo existen las glandulas paratiroides.
- Posicion anormal del timo: el timo no desciende del todo y queda retenido en algun punto de su recorrido, por lo general en la region superior del cuello o sobre al glandula tiroides.

HEMATOPOYESIS PRENATAL

Durante la vida prenatal, las celulas sanguineas se generan en varios organos. Estos desempeñan sus funciones hematopoyeticas en tres etapas sucesivas, parcialmente superpuestas.

La primera etapa de la hematopoyesis tiene lugar en el mesodermo extraembrionario que cubre al saco vitelino, puesto que alli se originan los primeros eritrocitos del embrion. La segunda etapa es ejercida por el higado y por la pulpa roja del bazo, que genera no solo eritrocitos sino tambien otras celulas sanguineas. La tercera etapa, esta a cargo de la medula osea (que produce todos los tipos celulares de la sangre), asi como del timo, de los ganglios linfaticos y de la pulpa blanca del bazo.

En el saco vitelino la hematopoyesis se extingue a fines de la quinta semana del desarrollo. En el higado y en la pulpa roja del bazo es significativa hasta el quinto y sexto mes de vida prenatal, respectivamente. En el timo subsiste hasta la asolescencia. En la medula osea, en los ganglios linfaticos y en la pulpa blanca del bazo, dura toda la vida.

Saco vitelino:

Las primeras celulas sanguineas del embrion comienzan a generarse el dia 18 en los islotes de wolff y pander, los cuales se forman en el mesodermo que cubre al saco vitelino. Esas celulas son eritrocitos (porque contienen hemoglobina) que no han perdido sus nucleos. Debido a que su tamaño es relativamente grande, reciben el nombre de megaloblastos. Pocos dias despues, los megaloblastos se generan no solo en el mesodermo del saco vitelino sino tambien en la pared de los capilares sanguineos de otros sectores del embrion.

Higado:

Antes de extinguirse en el saco vitelino, la hematopoyesis se translada al higado, donde existen celulas pluripotenciales que ademas de eritrocitos generan granulocitos, linfocitos y megacariocitos. La hematopoyesis tiene lugar en el espacio perisunusoidal, es decir, entre los hepatocitos y el endotelio de los sinusoides. Comienza a declinar en el quinto mes del desarrollo y desaparece por completo cerca del nacimiento, aunque muchos antes (en el sexto mes) la produccion de celulas sanguineas en el higado es practicamente insignificante.

Bazo:

Entre los meses tercero y sexto de la vida prenatal, casi simultaneamente con el higado, la pulpa roja del bazo genera eritrocitos, granulocitos y megacariocitos. Estas celulas se forman a partir de celulas pluripotenciales provenientes del higado. Despues del sexto mes, la produccion de celulas sanguineas en la pulpa roja cae abruptamente y se mantiene en forma muy reducida hasta el final del embarazo. La pulpa

blanca del bazo desarrolla una regular actividad linfopoyetica a partir de los linfocitos provenientes de la medula osea y del timo. Esta actividad prosigue durante toda la vida.

Medula osea:

La hematopoyesis del higado y del bazo es gradualmente reemplazada por la que empieza a producirse en la medula osea a partir del tercer mes de la vida prenatal. Para ello, celulas pluripotenciales procedentes del higado colonizan la medula osea, se diferencian y generan eritrocitos, granulocitos, linfocitos, monocitos y megacariocitos. Esta actividad continua durante toda la vida.

Salvo los iniciales, los eritrocitos que se generan durante la vida prenatal son muy parecidos a los que se forman despues del nacimiento. No obstante, sus hemoglobinas cambian a medida que avanza el desarrollo. Asi, el embrion produce sucesivamente las hemoglovinas GOWER1, GOWE2, PORTLAND, y el feto, las hemoglobinas F y A. cuanto mas primitivas son, mas afinidad tienen por el oxigeno.

Los eritrocitos del feto contienen mayor proporcion de hemoglobina F que de hemoglobina A, pero en la vida postnatal estas proporciones se invierten. La A comienza a reemplazar a la F a partir del cuarto mes de la vida intrauterina. En la epoca del nacimiento, la A constituye el 22% de toda la hemoglobina. Seis meses despues, el 90%. Al año, sube al 97%. Finalmente, representa el 99% de la hemoglobina total proporcion que se mantiene el resto de la vida.

En la medula osea se generan todos los linfocitos, los pre-B, los pre-T y los linfocitos NK. Los primeros se transforman en linfocitos B en la misma medula osea, mientras que los segundos se convierten en linfocitos T en el timo, adonde arriban con la sangre despues de abandonar la medula osea. Finalmente, los linfocitos B y T llegan a los organos linfaticos secundarios donde se anidan y se reproducen.

Timo:

A partir del tercer mes de la vida prenatal, los linfocitos pre-T oriundos de la medula osea llegan al timo donde se convierten en linfocitos T. estos se multiplican, abandonan el timo, llegan a los organos linfaticos secundarios a traves de la circulacion sanguinea y se instalan en areas especiales llamadas zonas timodependientes. La actividad hematopoyetica del timo continua hasta la adolescencia.

Ganglios linfaticos:

Son colonizados por linfocitos procedentes de la medula osea (linfocitos B) y del timo (linfocitos T). Comienzan a funcionar como centros hematopoyeticos a partir del cuarto mes de la ida prenatal y continuan con esa actividad durante toda la vida. Lo mismo ocurre en el MALT.

ORGANOS DE LOS SENTIDOS: OJOS Y OIDOS

OJOS

Ya vimos la formacion de las vesiculas opticas a partir del prosencefalo, su ulterior conexión con el diencefalo y su division en pediculo optico y cupula optica. La cupula optica, cuya pared es doble aloja la vesicula cristaliniana, la cual deria de una fosita (y esta de una placoda) del ectodermo superficial. La pared doble de la cupula optica se forma porque la hemiesfera distal de la vesicula optica invierte su curvatura e ingresa en la hemiesfera proximal.

Luego se propone una inversion semejante (aunque longitudinal) en el borde inferior de la cupula optica y del pediculo optico, por lo que se forma un surco continuo que recorre la pared doble de la cupula y todo el pediculo. El surco se llama fisura coroidea y alberga los vasos hialoideos (una arteria y una vena) destinados a la cupula optica y a la vesicula cristaliniana

En una etapa ulterior, los labios de la fisura coroidea se unen entre si, al cabo de lo cual la pared del pediculo optico deja de ser simple y se hace doble. Ademas, las celulas de la pared interna proliferan y el pediculo se convierte en un cordon macizo recorrido por los vasos hialoideos. Posteriormente se vera que se le incorporan las fibras del nervio optico.

Volviendo a la cupula optica, el espacio entre sus dos paredes (es decir, el remanente de la cavidad de la vesicula optica) desaparece debido a que ambas paredes se fusionan entre si.

Retina, iris y cuerpo ciliar:

Las celulas y demas componentes de la retina derivan de las paredes externa e interna de la cupula optica. Asi, la pared externa se transforma en la capa pigmentaria de la retina, mientras que la pared interna provee las celulas de las otras capas, concretamente, las celulas receptoras (conos y bastones), las neuronas (bipolares, ganglionares y oordinadoras) y las celulas de siosten. La parte de la cupula optica vecina a su abertura se convierte en el iris y la abertura adquiere el nombre de pupila.

Los musculos onstrictor y dilatador de la pupila se forman en el seno del iris. Debido a que derivan del ectodermo, poseen celulas mioepiteliales. Por detrás del iris, la pared doble de la cupula optica se pliega e interviene en la formacion del cuerpo ciliar, que contiene el musculo ciliar. Este pequeño musculo se forma con celulas provenientes de las crestas neurales.

Nervio optico:

Para llegar al cerebro, los axones de las celulas ganglionares de la retina avanzan por el pediculo optico, donde se forman el nervio optico. Los axones procedentes de las mitades internas de las retinas se entrecruzan en el piso del diencefalo y pasan al nervio optico del lado contrario. Se entrecruzan en la lamina terminal y componen el quiasma optico. Las fibras que se entrecruzan y las que no lo hacen (estas proceden de las mitades externas de las retinas) ingresan en el diencefalo y se conectan con neuronas del talamo. Volviendo a los vasos hialoideos, sus partes distales las situadas en el interior de la cupula optica) desaparecen. En cambio, sus partes proximles recorren el pediculo optico cerca de las fibras del nervio optico y se convierte en la arteria y la vena central de la retina.

Cristalino:

La vesicula cristaliniana se forma a partir de una placoda ectodermica. Cuando la vesicula ingresa en el interior de la cupula optica, se situa por detrás del iris. Alli, se convierte en el cristalino, el cual es sostenido por las fibras de la zonula que unen la lente con el cuerpo ciliar. Estas fibras le transmiten al cristalino las contracciones del musculo ciliar durante los cambios de acomodacion.

Al principio, la vesicula cristaliniana es esferica y su pared posee una sola capa de celulas cilindricas. Luego adquiere la forma de una lente biconveza y las celulas de su pared anterior disminuyen de altura y componen el epitelio anterior del cristalino. En cambio, las celulas de la pared posterior se alargan, invaden la cavidad vesicular y la obliteran. Ademas, pierden sus nucleos y se convierten en las fibras cristalinianas, las cuales se renuevan durante toda la vida merced a la proliferacion de las celulas que permanecen en la regio ecuatorial del cristalino.

La superficie del cristalino se cubre con una capsula de sustancia secretada por sus propias celulas. A su vez, esta capsula se reviste con una tunica vascular transitoria derivada de los vasos del iris y de los vasos hialoideos. En la cara anterior del cristalino, la tunica vascular se llama membrana pupilar y desaparece porque sus vasos involucionan. Algo similar ocurre en la cara posterior del cristalino, cuya tunica vascular desaparece cuando involucionan las partes distales de los vasos hialoideos.

Coroides y esclerotica:

El mesodermo que rodea a la cupula optica da origen a la coroides y a la esclerotica. La coroides es una capa vascular adosada a la cara externa del epitelio pigmentario de la retina. La esclerotica es la pared del globo ocular. Ambas estructuras se continuan con las meninges que envuelven el nervio optico, pues la coroides se continua con la piamadre, y la aracnoides y la esclerotica con la duramadre.

Cornea:

El epitelio anterior y la sustancia propia de la cornea tienen origenes diferentes. El epitelio anterior es provisto por el ectodermo superficial, mientras que la sustancia propia (que se contina con la esclerotica) se genera a partir del mesodermo situado por fuera del iris. Debe agregarse que los tejidos se forman con la participacion de celulas provenientes de las crestas neurales.

Camaras anterior y posterior:

Despues que se frman la sustancia propia de la cornea y la membrana pupilar que cubre transitoriamente la cara anterior del cristalino, el mesodermo situado entre la cornea y el cristalino desaparece y surge una cavidad llena de un liquido denominado humor acuoso. El iris divide la cavidad en dos compartimientos ampliamente interconectados, uno situado entre la cornea y el iris y otro entre el iris y el cristalino. Se llaman camara anterior y posterios, respectivamente.

Cuerpo vitreo:

Al principio, la cavidad de la cupula optica esta ocupada por mesodermo y posee los vasos hialoideos. Despues de la formacion del globo ocular, la cavidad llega hasta la cara posterior del cristalino, adquiere el nombre de cuepro vitreo y contiene el humor acuoso. Cuando los vasos hialoideos desaparecen, queda un remanente en medio del humor vitreo denominado conducto hialoideo de cloquet.

Glandulas lagrimales:

Los esbozos de las glandulas lagrimales se generan a partir del ectodermo del saco conjuntival, en el lado superior y externo de los ojos. Se trata de cordones cacizos que invaen el mesodermo, se ramifican y forman los adenomeros y los conductos excretores de las glandulas definitivas. Parte del tejido conectivo de estas glandulas deriva de las crstas neurales.

Musculos extrinsecos:

Se forman a partir de mioblastos cedidos por los somitomeros mas cercanos a las cupulas opticas o del mesoermo de la placa precordal.

Mecanismos moleculares que regulan el desarrollo:

Muy tempranamente, antes de uqe las paredes laterales del prosencefalo den origen a los primordios de los ojos, en las celulas precursoras de las placodas opticas se expresa el gen del factor de transcripcion PAX6, cuya funcion es determinar las formaciones de los campos oculares preliminares a la aparicion de esos primordios. Llamativamente, el PAX6 no genera dos campos oculares independiente sino uno solo, emplazado transversalmente en la pared ventral del prosencefalo. No obstante, dado que mueren las celulas mediales del campo unificado, este se divide y las placodas opticas nacen separadas. La muerte celular es causada por la SHH, una molecula inductora, oriunda de la placa precordal, que reprime al PAX6.

Cuando la placoda optica se convierte en vesicula optica, sus celulas secretan moleculas inductoras que se dirigen al ectodermo vecino, donde estimulan la formacion de la placoda cristaliniana. Posteriormente, debido a que en las celulas de la placoda cristaliniana se expresan los genes de los factores de transcripcion PAX6 y SOX2, la placoda se convierte en vesicula cristaliniana y despues en cristalino. A continuacion, las celulas del cristalino secretan moleculas inductoras que llegan al ectodermo vecino e impulsan al desarrollo de la cornea.

Los primeros controles moleculares responsables de la formacion de la retina son complejos, pues tienen a su cargo el establecimiento de las polaridades de los ejes mediolaterales, dorsoventrales y radiales de la cupula optica. Concluido ese paso, hacen que las celulas de las paredes externa e interna de la cupula secreten moleculas inductoras que estimulan la expresion de genes de factores de transcripcion involucrados en el desarrollo de las capas de la retina. Veamos tres ejemplos:

- La pared externa de la cupula optica (es decir, la futura capa pigmentaria de la retina) produce SHH, una molecula inductora que activa el gen OTX2
- La zona ventral de la pared interna tambien produce SHH pero aquí activa los genes PAX2 y VAX2
- En cambio, la zona dorsal produce otra molecula inductora (BMP4) que actia el gen TBX5. Debe agregarse que ademas de activar los genes mencionados, la SHH y la BMP4 se reprimen mutuamente.

OIDO

Los oidos se dividen en tres sectores, denominados oido externo, oido medio y oido interno:

Oido interno:

El oido interno nace de la placoda auditiva, que es un engrosamiento del ectodermo superficial cercano al romboencefalo. La placoda auditiva se invagina hacia el mesodermo y genera la fosita auditiva, que se separa del ectodermo de origen y se transforma en la vesicula auditiva y otocisto, el primordio del laberinto membranoso. Hay relacion entre el otocisto con la primera bolsa faringea, con el primer surco braquial con el mielencefalo y con los esbozos de los huesecillos del oido medio.

La vesicula auditiva se alarga y de su pared nace una evaginacion hueca llamada conducto endolinfatico. Ademas, una estrangulacion la divide en dos sectores, el saculo y el utriculo. Veamos como evolucionan:

El extremo del saculo se alarga, se enrolla dos veces y media y se convierte en el conducto coclear, del que derivan el organo de corti y el ganglio espiral.

En cambio, el extremo del utriculo emite tres evaginaciones aplanadas. Debido a que la parte central de cada evaginacion desaparece, la parte periferica se convierte en un tubo con forma de U y se generan los tres conductos semicirculares. Como es obvio, los extremos de los conductos desembocan en el utriculo. Luego, un extremo de los conductos se dilata y se forman las ampollas, dentro de las cuales se desarrollan los receptores sensoriales llamados crestas. Simultaneamente, en el interior del utriculo y del saculo se desarrollan los receptores sensoriales conocidos como maculas, que tienen funciones similares a las de las crestas. El ganglio vestibular se forma cerca del utriulo.

Las neuronas del ganglio espiral y del ganglio vesibular son bipolares, de modo auw poseen dos prolongaciones, una periferica y otra central. Las prolongaciones perifericas de las neuronas del ganglio espiral forman el nervio coclear y se conectan con el organo de corti; en cambio, las del ganglio vestibular forman el nervio vestibular y se conectan con las crestas y las maculas. Las prolongaciones centrales de las neuronas de ambos ganglios forman el nervio vestibulococlear, ingresan en la protuberancia y se conectan con las neuronas sensitivas de los nucleos de ese par craneal.

Lejos de detenerse, la estrangulacion que divide la vesicula auditiva continua progresando y el utriculo se independiza del saculo. Ademas, una construccion similar que aparece entre el saculo y el conducto coclear se convierte en un conducto pequeño llamado canalis reuniens. En lo que respecta al conducto endolinfatico, su desembocadura en el utriculo se desplaza y emite dos ramas, una que sigue conectada al utriculo y otra que desemboca en el saculo.

Mientras tanto el mesodermo que rodea als estructuras auditivas y vestibulares del laberinto membranoso forma una envoltura cartilaginosa. En el quinto mes de la vida prenatal, la parte periferica de esta envoltura se osifica y se convierte en el laberinto oseo. En cambio, la parte profunda degenera y entre el laberinto membranoso y el laberinto oseo aparece el espacio perilinfatico, una camara que contiene un fluido parecido al liquido cefalorraquideo. En el conducto coclear, el espacio perilinfatico da lugar a dos camaras separadas, la rampa timpanica y la rampa vestibular.

Oido medio:

La cavidad del oido medio y la trompa de eustaquio derivan de la parte dorsal de la primera bolsa faringea. El endodermo de esta bolsa desarrolla un diverticulo tubular llamado receso tubotimpanico. El extremo ciego del receso se dilata y toma contacto (delgada capa de mesodermo mediante) con el extodermo del primer surco braquial. Estos tres tejidos (endodermo, mesodermo y ectodermo) forman el esbozo de la membrana del timpano.

Cerca del primer surco braquial y del receso tubotimpanico se generan los esbozos de los huesecillos del oido a partir de los cartilagos de los arcos branquiales primero y segundo. Asi, el cartilago cuadrado (proceso maxilar del primer arco), el cartilago de merckel (proceso mandibular del primer arco) y el cartilago de reihert (segundo arco braquial) forman el yunque, el martillo y el estribo, respectivamente.

La cavidad del oido medio se forma porque el mesodermo que rodea los huesecillos del oido desaparece. Por añaduria, el endodermo del extremo ciego del receso tubotimpanico se expande sobre la pares de la cavidad, la cubre y envuelve los huesecillos. Estos huesecillos del oido se articulan mediante ligamentos y musculos. A su vez, el martillo se une a la membrana timpanica y el estribo se coneta con la rama vestibular del oido interno a traves de un orificio del laberinto oseo denominado ventana oval.

La parte proximal del receso tubotimpanico permanece estrecha y se convierte en la trompa de eustaquio que comunica la cavidad del oido medio con la faringe.

Oido externo:

El conducto auditivo externo deriva de la parte dorsal del primer surco branquial, cuyo ectodermo toma contacto con el endodermo del extremo ciego del receso tubotimpanico. Como se vio antes, ambos tejidos y la delgada capa de mesodermo que los separa forman el esbozo de la membrana del timpano.

Posteriormente, al lado del timpano, el ectodermo del surco prolifera y genera un engrosamiento epitelial transitorio llamado tapon meatal. En el septimo mes de vida prenatal, el tapon se desintegra y el conducto auditivo externo recupera su luz original.

La oreja se desarrolla en torno al primer surco branquial, a partir de seis relieves mesodermicos derivados de los arcos brnquiales primero y segundo. Estos seis relieves (tres a cada lado del surco) se unen entre si y forman el pabellon de la orejan.

Los esbozos de los oidos externos se localizan en la region precursora del cuello y alcanzan sus posiciones definitivas a comienzos del tercer mes de la vida prenatal.

Mecanismos moleculares que regulan:

Muy tempranamente las celulas ectodermicas de los sectores donde se generan las vesiculas oticas son estimuladas por la molecula inductora FGF3, que promueve la formacion de las placodas auditivas. El factor FGF3 es oriundo del romboencefalo, cuyas celulas lo secretan al cabo de una serie de inducciones previas iniciadas por la notocorda y continuadas en los mesodermos laterales. Posteriormente, el FGF3 induce la transformacion de la placoda en fosita y la de esta en vesicula, en cuyas celulas no tardan en expandirse los genes de los factores de transcripcion que impulsan el desarrollo de los distintos componentes del oido medio.